



UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Comparación de fuentes orgánicas e inorgánicas de Cobre como promotor de crecimiento en lechones

Proyecto de tesis presentado para cumplir con los
requisitos finales para la obtención del título de
Especialista en Nutrición Animal

Autor: Thiago Badillo, Médico Veterinario

Tutor: Prof. M.V. MsC. Alfredo Irazusta

Mayo de 2017

Indice

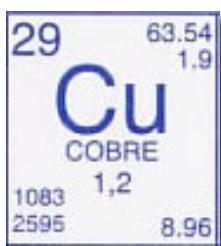
Resumen y palabras claves	Pág. 3
Objetivos	Pág. 3
Generalidades del Cobre	Pág. 3
Introducción y revisión bibliográfica	Pág. 3
Actividad del cobre	Pág. 8
Aportes de Cu de diferentes materias primas	Pág. 14
Requerimientos de Cu en lechones	Pág. 16
Cinética, Digestibilidad y Biodisponibilidad de las fuentes de CU	Pág. 18
El Cobre y el Medio Ambiente	Pág. 27
Fuentes inorgánicas de Cobre comúnmente utilizadas en lechones como promotores de crecimiento	Pág. 31
Fuentes alternativas de Cobre Orgánico	Pág. 37
Discusión	Pág. 47
Conclusiones.....	Pág. 51
Bibliografía.....	Pág. 54

Resumen y palabras claves

El propósito del siguiente trabajo es comparar mediante recopilación bibliográfica el efecto de diferentes fuentes de cobre inorgánicas y orgánicas disponibles para el mercado porcino por sus efectos en la fisiología intestinal y mejora del crecimiento en lechones.

El uso de Cobre (Cu) en la dieta de lechones como promotor de crecimiento para mejorar el desempeño es utilizado con éxito hace varias décadas para reemplazo de antibióticos usualmente utilizados para tal fin. En la actualidad existen muchas opciones de fuentes de cobre, siendo relevante para su elección tener presente diferentes parámetros de calidad de los mismos, como el origen y tipo del mineral, digestibilidad, biodisponibilidad, concentración, ligandos y tipos de uniones utilizadas, control de calidad, trazabilidad y nivel de contaminación del medio ambiente, entre otros.

Palabras claves: Lechones. Cobre inorgánico. Cobre Orgánico. Promotores de crecimiento no antibióticos. Digestibilidad. Biodisponibilidad. Microflora intestinal. Contaminación ambiental



Objetivos

El objetivo de este trabajo es analizar y comparar la información bibliográfica disponible acerca de las diferentes formas de uso de fuentes de cobre orgánico y cobre inorgánico como promotor de crecimiento en lechones para maximizar el desempeño zootécnico.

Generalidades del Cobre

I. Introducción y revisión bibliográfica

El descubrimiento y utilización del Cobre (Cu) por el ser humano data aproximadamente desde el año 5000 a.c., siendo uno de los primeros metales manipulados y el cual fue utilizado para múltiples usos claves en el desarrollo de la humanidad, como generación de nuevos utensillos, elementos de defensa y caza, objetos de ornamentación para ritos, entre otros, dando así origen a la etapa de la

prehistoria conocida como Edad del Cobre o Calcolítico. Más adelante destaca su utilización como principal responsable en la conducción de electricidad.

Otras particularidades que distinguen a este metal son la gran conductividad que posee y que es un elemento relativamente raro en la corteza terrestre (presente en solo 68 partes por millón), mucho menos abundante que el hierro y el aluminio, los que están presentes en 6,2% y 8,3%, respectivamente. En otras palabras, el hierro y el aluminio son cerca de mil veces más abundantes en la corteza terrestre que el cobre.

Sin embargo, no fue hasta 1920 en la Universidad de Wisconsin, Estados Unidos, donde se demuestra su importancia junto al hierro en la formación de la hemoglobina, y así su esencialidad en la nutrición humana y animal. También existen otros múltiples usos del cobre en diferentes industrias (Tabla 1). Nótese su acción bactericida, fungicida y alguicida de los diferentes compuestos de Cobre, rol que le son conferidos y que distingue a este mineral del resto de los metales.

Tabla 1. Resumen de los empleos de productos que contienen compuestos de cobre como ingrediente activo

Pesticidas en base cobre	Patrón de uso
Cobre (metálico)	Alguicida – pintura anti vegetativa
Cobre (metálico en forma de quelatos de citrato de cobre y gluconato de cobre)	Alguicida, bactericida, fungicida
Carbonato de cobre	Alguicida, herbicida, preservante de madera
Complejos de etanolamina de cobre	Alguicida, preservante de madera
Complejo etilenediamina de cobre	Herbicida
Hidróxido de cobre	Pintura antivegetativa, bactericida, fungicida, regulador del crecimiento de plantas, preservante de madera
Naftenato de cobre	Preservante de madera
Oxicloruro de cobre	Alguicida, bactericida, fungicida
Sales de cobre de ácidos grasos y resina	Bactericida, fungicida
Sulfato de cobre	Alguicida, bactericida, deshidratante, fungicida, herbicida
Complejos trietanolamina de cobre	Alguicida
Oxido de cobre	Alguicida, pintura antivegetativa, preservante madera

Fuente: International Copper Association

Al igual que otros minerales, el cobre no puede ser producido por los organismos vivos, de allí su esencialidad como nutriente. Por lo tanto, los animales deben

incorporarlo a su cuerpo desde el medio ambiente, principalmente desde los alimentos y el agua de bebida, ya sea para cubrir sus requerimientos basales diarios del mineral como así también en altas dosis para buscar mejorar el desempeño zootécnico de los animales, representando una posible alternativa a los antibióticos promotores de crecimiento (AGP). La acción de los minerales traza es dosis dependiente, y algunos de ellos pueden producir efectos tóxicos en altas dosis (generalmente el selenio y cobre) o deficiencias si no son adicionados de forma optima (Gráfico 1).

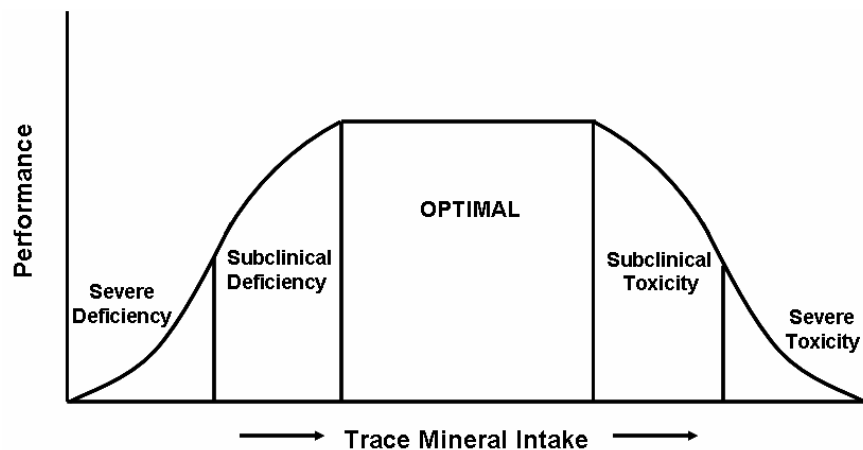


Gráfico 1. Relación entre el consumo de minerales traza y la respuesta animal

Fuente: Spears, 1996

Por muchos años, los antibióticos a dosis subterapéuticas han sido incorporados en dietas de cerdos y pollos por sus efectos favorables en el crecimiento, consumo de alimento y conversión alimenticia. Como resultado, los animales alimentados con AGP tienen menos incidencias de desafíos inmunes subclínicos de bacterias patógenas, lo que afectaría positivamente el rendimiento (Barber y col, 1965; Coates y col, 1955;). Sin embargo, existen en el mundo crecientes preocupaciones del alcance de la alimentación continua sin rotación con similares grupos químicos de AGP, debido al desarrollo de resistencia a los antibióticos de muchas bacterias patógenas aisladas de animales de producción, así como de los seres humanos (Aarestrup y col., 2002). Por lo tanto, hay un interés cada vez mayor en alternativas a los AGP que puedan producir similares resultados en términos de regulación de la microflora intestinal, como así también un óptimo crecimiento y performance, y a un costo razonable.

Dentro de la producción porcina, uno de los mayores desafíos del negocio es la etapa de lechones ya que deben atravesar el destete, etapa compleja inmunológicamente y nutricionalmente debido a los desequilibrios fisiológicos que afectan el tracto gastrointestinal producidos por el cambio de alimentación, cambios de grupos de animales y alejamiento de la madre, generando potenciales riesgos para la salud intestinal y estrés en general que pueden sufrir los animales. A nivel nutricional y sanitario, esta situación suele desencadenar una disbacteriosis de la microflora intestinal que conduce a un bajo rendimiento y una eficiencia reducida. Asimismo, las diferentes materias primas comúnmente

utilizadas (maíz y complejo soja) y el agua de bebida contienen una variedad de antagonistas de minerales y competidores de absorción de nutrientes, tales como el azufre, fitatos o calcio excesivo que, junto con ingredientes alternativos que podrían estar presentes (subproductos), pueden resultar en una nutrición mineral subóptima que afecta a la inmunidad de animales, el estado de bienestar, la reproducción, y la calidad de la carne para consumo.

Entre esos desequilibrios nutricionales minerales, el cobre (Cu) en los lechones está particularmente comprometido por su importancia en el desarrollo. Existe evidencia científica que utilizado en altas dosis vía el alimento suele mostrar efectos estimulantes del crecimiento. En niveles elevados, en general entre 150 y 250 ppm añadido como cobre inorgánico (sulfato de cobre – CuSO₄), mejora el consumo de alimento, la conversión alimenticia, ganancia de peso diario, como también reduce las diarreas. Sin embargo, como se muestra en una revisión publicada sobre la forma de cobre inorgánico más utilizado en la industria como el CuSO₄ (Sulfato de Cobre Monohidratado) por Jondreville y col. (2002), estos efectos son muy variables y a veces están ausentes (Gráfico 2). Asimismo, en los cerdos como en la mayoría de las especies animales, el cobre no se absorbe bien, en general los animales adultos no absorben más del 5-10 % del cobre de la dieta versus los animales más jóvenes que pueden absorber un mayor porcentaje (15-30 %) de Cu de la dieta (McDowell, 1992).

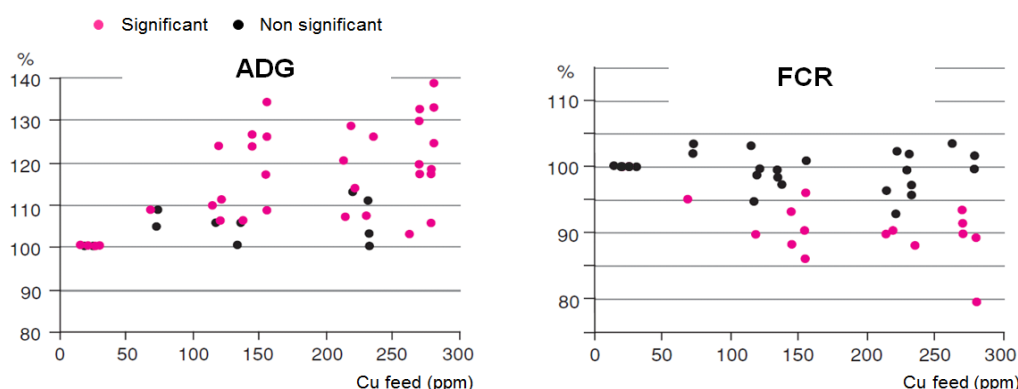


Gráfico 2. Efecto de agregar sulfato de cobre monohidratado (CuSO₄) en diferentes dosis en la ganancia diaria media de peso y el índice de conversión alimenticia de lechones destetados hasta 25 kg de peso.

Fuente: Jondreville y col., 2002

Referencias: ADG : ganancia diaria de peso

FCR : índice de conversión alimenticia

Otros autores también observaron el efecto positivo del sulfato de cobre pentahidratado (CuSO₄·5H₂O) como agente promotor del crecimiento cuando se utiliza a concentraciones de 125 a 250 ppm de Cu en la dieta de lechones (Barber, 1965; Bunch, 1961; Hawbaker, 1961). Se ha identificado con estos niveles de Cu en el alimento un aumento lineal de la ganancia de peso (Bunch, 1961, 1965; Hawbaker, 1961; Braude, 1967), al igual que en el consumo de alimento (Edmonds, 1985; Burnell, 1988; Kornegay, 1989; Coffey, 1994) al incrementar la concentración de cobre en la dieta de lechones hasta los 250 ppm.

Sin embargo, cuando se utilizan mayores niveles del mineral en la dieta como ser rangos que van de 250 a 500 ppm, el desempeño de los animales disminuye progresivamente (Cromwell y col., 1989) (Jongbloed, Bikker y Thissen, 2011). (Gráficos 3 y 4)

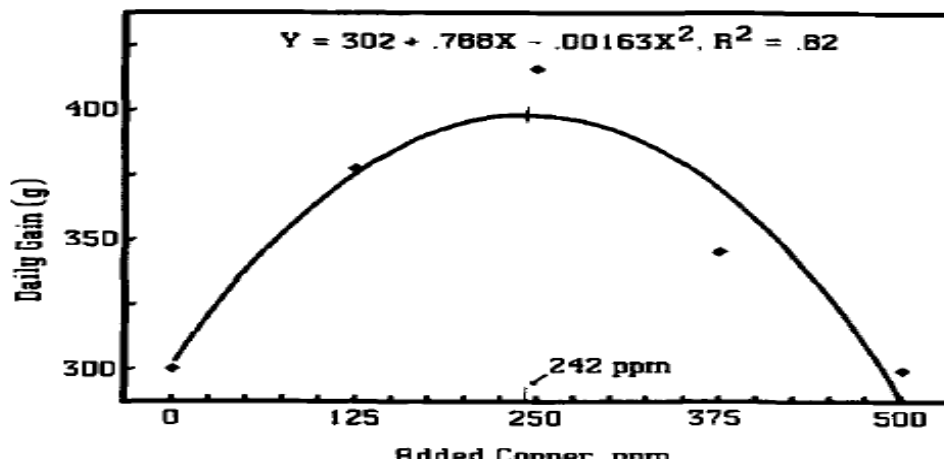


Gráfico 3. Efecto promotor de crecimiento del Cu (CuSO_4) en lechones de 6 a 18 kg de peso

Fuente: Cromwell y col., 1989

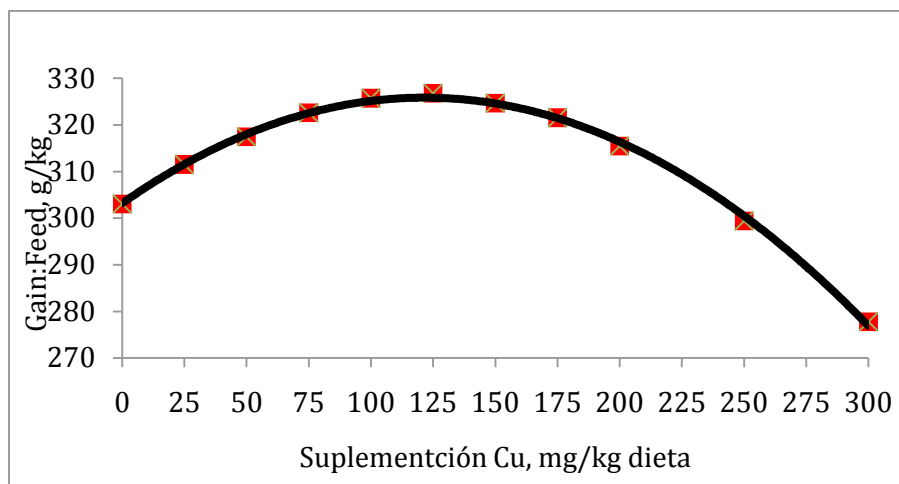


Gráfico 4. Respuesta del Cobre (CuSO_4) en la ganancia de peso de cerdos

Fuente: Jongbloed, Bikker y Thissen (2011)

Estos resultados alientan a que continúen las investigaciones en la búsqueda de fuentes de cobre alternativas a las inorgánicas (minerales orgánicos). Estas por lo general poseen mayor digestibilidad y biodisponibilidad, menor dosificación por tonelada de alimento balanceado, menor excreción e impacto al medio ambiente, mayor conocimiento de las moléculas, recomendaciones ajustadas a los distintos requerimientos, menores decomisos por presencia de residuos de minerales pesados y dioxinas, aportes de diferentes nutrientes en sus moléculas, menores interacciones con otros nutrientes y anti nutrientes, entre otras ventajas.

II. Actividad del cobre

La investigación científica hoy disponible ha permitido conocer y en muchos casos dilucidar los mecanismos que explican las múltiples propiedades antimicrobianas del cobre. Es así que se dispone de investigación básica y aplicada sobre su rol antimicrobiano frente a numerosos patógenos, para el hombre y los animales, entre ellos, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Salmonella* Entérica, *Campylobacter jejuni*, *Staphylococcus aureus*, *Legionella pneumophila*, *Clostridium difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* y otros. Asimismo, la actividad antiviral del cobre ha sido demostrada frente al virus HIV-1, el virus de la Influenza aviar y varios otros virus con y sin envoltura. A lo anterior se suma la potente actividad que tiene el cobre sobre muchas especies de hongos, algas y levaduras (International Copper Association)

El cobre es un micromineral reconocido como nutriente esencial para los cerdos hace más de 50 años y requerido en concentraciones de 4 a 6 ppm en lechones (NRC, 1998) para cubrir los requerimientos basales del mineral. La bibliografía cita que niveles entre 5 a 6 ppm cumplen similares funciones en etapas posteriores, como así también que es necesario en lechones alimentados con dietas ricas en proteínas lácteas en niveles cercanos a 5 ppm (Teague y Carpenter 1951; Manners y McCrea. 1964; Okonkwo y col., 1979; Hill y col. 1983). Estos requerimientos pueden ser influenciados por varios factores de la dieta, entre ellos los niveles de hierro, zinc y azufre, al igual que por las fuentes y orígenes de proteínas aportadas en la dieta (Miller y col., 1979).

En cuanto a sus funciones fisiológicas, el cobre es necesario en cerdos para la síntesis y actividad de numerosas e importantes enzimas que participan en diferentes eventos metabólicos del organismo. Estos son, la síntesis de Hemoglobina para facilitar el transporte y absorción del hierro (Ferroxidasa); en la formación del colágeno y el desarrollo armónico de los tendones, ligamentos y huesos (Monoaminooxidasa); la formación de vainas de mielina y la integridad del sistema nervioso central (Citocromooxidasa); la producción de melanina y correcta pigmentación de piel y pelos (Tiroxinasa) como así también para prevenir la oxidación celular (Superoxido dismutasa) (Miller y col., 1979).

Asimismo, las deficiencias de Cu en lechones pueden producirse por una ingestión demasiado bajas o bien por la interferencia de otros minerales. La sintomatología encontrada en los animales por lo general refleja en un retardo del crecimiento, anorexia, desordenes nerviosos como ataxia e incoordinación, malformación de huesos, anemia hipocrómica microcítica, niveles bajos de ceruloplasmina y hemoglobina entre otros, deficiente pigmentación de la piel (Teague y Carpenter 1951; Carnes y col. 1961; Miller 1979; Whitehair y Miller 1986 ARC 1981). Si bien las deficiencias de Cu son muy raras en cerdos debido a su uso como promotor en altas dosis, estas pueden ser de origen primario en el caso que estuviese bajo el nivel del mineral en la dieta; o secundarias si existiese una interacción negativa con otro mineral o antinutriente presente en la dieta y/o un inconveniente en la absorción y utilización del mineral.

En contraparte, las intoxicaciones por exceso de cobre en lechones pueden producirse por lo general por un error en la dosificación de los productos y/o fabricación y dosificación de premezclas. Según la cantidad adicionada, el color, la granulometría del producto, el mezclado, entre otros factores, pueden observarse en los pellets y harinas presencia de color verdoso. Los signos clínicos más comunes son una caída en la performance, hiperexcitabilidad, disminución del apetito, dolor abdominal, gastroenteritis, diarreas color negruzco, anemia, hipertrofia hepática, presencia de sangre en la orina. En la necropsia y laboratorio, puede existir también una modificación del perfil en ácidos grasos de la grasa subcutánea, aumentando su grado de insaturación (Amer y Elliot, 1973).

Generalmente los rumiantes son más sensibles a la toxicidad de Cu que los no rumiantes, principalmente porque los no rumiantes tienen relativamente alta tolerancia para el Cu (McDowell, 1992). Sin embargo, cuando los cerdos se alimentan con dietas más altas de Cu (> 250 mg Cu / kg MS), otros nutrientes podrían verse afectados negativamente, tales como destrucción de tocoferoles naturales de la alimentación (McDowell, 1992). Otro autores indican que los altos niveles de cobre en la dieta disminuyeron el almacenamiento de hierro en el hígado, lo que podría conducir a la anemia y a la falta de un adecuado suplemento de hierro (Dove y Haydon, 1991). Por su parte, la adición de altos niveles de cobre en la dieta de cerdos (175 mg / kg) se ha demostrado que aumenta significativamente la retención de cadmio en los riñones, el hígado y el músculo (Rothe et al., 1994).

Asimismo, es bien conocido que el 90% del cobre se deposita en músculos, huesos e hígado; siendo la mitad del mismo muscular, también y en menor cantidad está presente en cerebro, riñones, corazón y pelo. El hígado es el órgano de reserva por excelencia. Un problema adicional a los excesos de Cu antes mencionados, es su acúmulo en vísceras como hígado y riñón principalmente. Nys (2001) indica que aportes elevados aumentan la concentración en hígado hasta en 10 y 20 veces debido a su acúmulo en la metalotioneína, una proteína capaz de fijar hasta 12 moléculas de Cu por mol. Jondreville y col. (2002) estimaron que dietas para porcino con 250 ppm de Cu suministradas durante 100 a 150 días dan lugar a niveles de Cu en el tejido hepático de 400 a 500 ppm. Por tanto, el exceso en la dieta da lugar a un aumento del mineral en carne y vísceras, muy por encima de las necesidades de la población.

Por su parte, estudios de Rincker y col. (2005) observaron un aumento en la concentración de cobre en hígado y riñones de lechones cuando eran alimentados con fuentes de óxidos y metioninatos de zinc (Tabla 2).

Tabla 2. Efectos de la suplementación de diferentes fuentes de Zinc en la dieta de lechones sobre la concentración en hígado y riñones

	NC	ZnO	ZnM
Hígado			
DM, %	26.25	26.05	26.82
Zn, mg/kg	52.52	341.81	373.23
Cu, mg/kg	39.36	40.67	36.82

Fe, mg/kg	130.22	161.90	194.59
Riñón			
DM%	19.33	19.00	19.40
Zn, mg/kg	20.67	8.62	8.78
Cu, mg/kg	6.39	16.49	13.75
Fe, mg/kg	39.13	29.83	34.85

Fuente: Rincker y col., 2005

Para los animales monogástricos, el Zn actúa como protector contra la toxicidad del cobre. Una cantidad más alta de Zn en la dieta reduce en el hígado el almacenamiento de Cu (Pope, 1971). La adición de Zn y Fe en la dieta ha ayudado a prevenir los efectos nocivos del uso de 250 ppm de Cu en la dieta (Cunha, 1977).

En cuanto a los mecanismos por los que el Cu estimula el crecimiento aún no son del todo claros. Las principales hipótesis propuestas incluyen:

1. Una modificación de la población microbiana debida a la liberación de Cu en forma local en el tracto gastrointestinal. En el caso del suministro en altas dosis, se ha observado a nivel intestinal una reducción en la producción de sustancias tóxicas, lo cual tiene un efecto favorable sobre el crecimiento y la eficiencia alimenticia del animal, acción similar a la de los antibióticos (Fuller y col. 1960; Maynard, 1981; Shurson, 1990; Zimmerman, 1986). (Tabla 3)

Tabla 3. Altos niveles de Cobre y efectos antibacterianos

Item	Control	Antibiótico	Cobre (250 ppm)
Ganancia diaria (kg)	0.26	0.30	0.31
Alimento diario (kg)	0.54	0.58	0.59
Ganancia/alimento	0.47	0.51	0.52

Fuente: Cromwell, 2001

Hodgkinson y Petris (2012) han observado que altas concentraciones de cobre en la dieta, incrementan la capacidad y actividad bactericida de los macrófagos (efecto sistémico). (Gráfico 4)

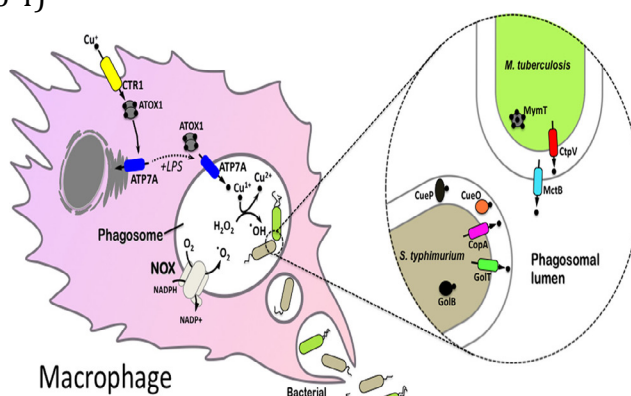


Gráfico 4. Altos niveles de cobre estimulan la capacidad bactericida de los macrófagos

Fuente: Hodgkinson y Petris, 2012

Por su parte, Højberg y col, 2004 mostraron que altos niveles de CuSO_4 inhibían coliformes y otros patógenos potenciales, reduciendo la colonización y producción de toxinas.

Los mecanismos antimicrobianos del cobre son complejos y pueden actuar a través de varias vías, ya sea dentro de las células microbianas como en los espacios extracelulares. Un factor crítico en la actividad anti microbiana es la capacidad del cobre de donar y aceptar electrones, derivado de su alto potencial de oxidación y reducción. Esta propiedad electroquímica le permite al cobre alterar proteínas dentro de la célula microbiana de tal modo que éstas ya no puedan cumplir sus funciones metabólicas.

Los estudios han demostrado además, que el cobre es responsable de inhibir el transporte de electrones a través de la pared celular entre el medio intracelular y el ambiente, es capaz asimismo de fijarse en el ácido nucleico (DNA) y desordenar la estructura helicoidal de esta molécula. A través de éstos y otros mecanismos hacen que el cobre pueda inhibir e incluso eliminar muchos tipos de microorganismos ya sean bacterias, virus, parásitos u hongos.

El cobre tiene actividad inhibitoria sobre los microorganismos en función de su concentración. Es por ello que dependiendo del tipo de microorganismo el cobre puede actuar como un agente bacteriostático, inhibiendo su multiplicación, o como una sustancia bactericida, es decir eliminando al microorganismo. Se estima que la actividad bacteriostática fluctúa en concentraciones tan bajas que van entre 25 a 150 μM , dependiendo del tipo de microorganismo y de la presencia o no en este de las denominadas “proteínas ligantes de cobre”. Bacterias tales como *Vibrio alginolyticus*, que poseen niveles elevados de dichas proteínas pueden sobrevivir en concentraciones ambientales mayores de cobre en disolución (Gordon y Col., 1994).

Son múltiples los mecanismos que se han propuesto para explicar la actividad antimicrobiana del cobre. A continuación se describen tres de los más importantes:

a) El cobre inhibe o altera la síntesis de proteínas, con lo que impide que las bacterias efectúen procesos claves del metabolismo (actividad bacteriostática).

b) El cobre puede alterar la permeabilidad de la membrana celular de los microorganismos, causando peroxidación ya que induce daño oxidativo de los lípidos, que son claves en el intercambio de moléculas del medio intracelular al extracelular y vice-versa (actividad bacteriostática).

c) El cobre destruye o altera los ácidos nucleicos (DNA) de bacterias y virus, pero no es mutagénico. Su acción causa que los microorganismos pierdan su capacidad de multiplicarse (actividad bactericida).

Cualquiera de estos mecanismos atribuidos al cobre, aisladamente o en conjunto, impiden que los microorganismos desarrollen procesos claves para mantenerse vivos. La resistencia que pueden oponer las bacterias al cobre puede provenir de dos mecanismos, uno es propio del genoma del agente, intrínseca, y otra la otra es transferible (extracromosómica). La primera está asociada con una mutación a genético y es inducible por el sustrato (Cu), mientras que la segunda en cambio, se asocia a la presencia de elementos extra cromosómicos y por lo tanto se puede transferir de una bacteria dadora hacia otra bacteria receptora (Williams y col., 1993)

2. El incremento de la secreción de hormona de crecimiento o de la secreción de neuropéptidos. Otros autores observaron un incremento en la síntesis del factor de crecimiento luego de la inyección intravenosa de altas concentraciones de Cu, lo que sugiere una función sistémica además de la acción local en el tracto gastrointestinal (Zhou, 1994) (Tabla 4)

Tabla 4. Efecto sistémico del cobre (inyectado)

(1-18 días post destete)	Ganancia de peso (g/d)	Consumo (g/d)	Eficiencia Alimentar	Peso longisimus (g/kg)
Control	297	596	498	11.7
Cu inyectado I.V. (10-20 mg/d)	356	596	598	12.8
P value	<0.05	NS	<0.05	<0.05

Fuente: W. Zhou, y col 1994

3. El aumento en la actividad mitogénica del suero. Zhou (1994) y Apgar (1995) observaron una mayor actividad mitogénica en el suero de animales alimentados con suplemento de Cu, lo que sugiere que el cobre estimula compuestos mitógenos circulantes (Gráfico 5)

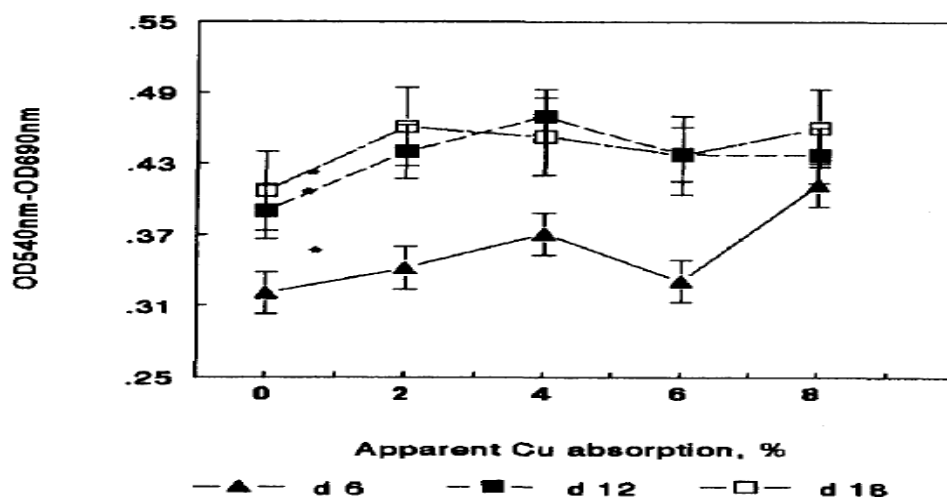


Gráfico 5. Actividad mitogénica del cobre en suero

Fuente: W. Zhou, y col 1994

4. Aumento en el consumo de alimento mediada por el hipotálamo. Li y col., (2008) observaron el aumento en la expresión de mRNA para genes reguladores del apetito para el Neuropeptido Y (NPY) (Tablas 5 y 6)

Tabla 5. Efecto de la concentración del Neuropeptido Y en hipotálamos de cerdos

Grupos	C	A	B
NPY (pg/g)	22.78 ±5.89	36.04±0.04*	53.89±0.32**

Fuente: Li y col., 2008

Valores en grupos A y B fueron significativamente diferentes al valor del grupo control C

* P<0.05

** P<0.01

Tabla 6. Niveles de expresión del Neuropeptido Y mRNA en cerdos

Grupos	C	A	B
NPY mRNA	1.70 ± 0.12	2.10±0.21*	2.38±0.24*

Fuente: Li y col 2008

Valores (en escala gray de NPY a β -actin) en grupos A y B fueron significativamente diferentes al valor del grupo control C

* P<0.05

C = 10 ppm Cu

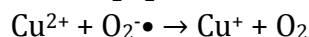
A = 125 ppm Cu

B = 250 ppm Cu

Diferentes estudios demostraron que la actividad del cobre depende de la solubilidad de la fuente así como de la digestibilidad y biodisponibilidad del micromineral (Bunch, 1961; Cromwell, 1989; Baker, 1995; Zhou, 1994; Pesti y Bakalli, 1996). Como anteriormente fue mencionado, está bien demostrado que

altas concentraciones de Cu inorgánico en las dietas producen reacciones antagónicas con la utilización de otros nutrientes como el Zn (Liu y col., 2013) y fósforo (Banks y col., 2003). Asimismo, cuando el Cu es suplementado en su forma de sulfato pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) en concentraciones de 250 ppm de Cu en las dietas iniciales, crecimiento y terminación, los cerdos desarrollan toxicidad con al menos 100 ppm de Fe y Zn, y 500 ppm de S como NaS o FeS provenientes de fuentes inorgánicas en la dieta (Miller y col., 1979). Signos de la toxicidad por Cu son inapetencia, ictericia generalizada, anemia y heces con sangre. En la necropsia se evidencia decoloración del hígado (amarillo-naranja), hemorragias internas, úlceras en esófago y estómago, y edema pulmonar (Whitehair y Miller, 1986)

Es importante también mencionar que el Cu es un metal de transición que, al igual que el resto de este tipo de metales (excepto el Zn), tiene electrones desapareados en sus orbitales externos. Por este motivo es que estos metales pueden ser considerados radicales libres. El Cu, como el hierro puede participar en las reacciones tipo Fenton (1) y Häber-Weiss (2) produciendo ROS:



Los cationes Cu^+ reaccionan con el H_2O_2 con mayor eficiencia que el Fe^{2+} . De modo que el principal mecanismo de toxicidad mediada por cobre puede producirse por su habilidad para provocar sobreproducción de ROS y subsecuente daño pro-oxidativo a lípidos, ácidos nucleicos y proteínas. Asimismo, el cobre tiene importantes efectos como agente citotóxico y genotóxico

III. Aportes de Cu de diferentes materias primas

Como se mencionó anteriormente, el organismo animal no es capaz de producir cobre de modo que lo deben obtener de la dieta. La mayor parte de los requerimientos nutricionales del animal de este mineral son proporcionados por los alimentos y el agua de bebida. El contenido de cobre de los alimentos varía según el tipo y procesamiento de estos. En las plantas y animales hay variaciones en su contenido de cobre relacionados con la especie y las condiciones en que crecen y se desarrollan. En las plantas influyen especialmente las condiciones climáticas, del suelo y el tipo de fertilizante utilizado, mientras que en los animales el contenido de este mineral depende, en parte, de la dieta que estos consuman y por lo tanto, sus reservorios hepáticos del mineral. Respecto a los efectos del procesamiento de los alimentos cabe señalar que estos procedimientos modifican el contenido de cobre. Los cereales procesados tienen un menor contenido de cobre que los integrales.

Entre los alimentos ricos en cobre se encuentran los mariscos y las vísceras, los huevos, algunas semillas, las legumbres, los cereales integrales, las callampas (setas), champiñones, frutas secas, papas y el chocolate (cacao) (Tabla 7). Las carnes de todo tipo (vacuno, cordero, cerdo, aves y peces) si bien tienen menos nivel de cobre que los anteriores, son una buena fuente de este mineral. Por el contrario, las frutas, verduras y los productos lácteos son alimentos pobres en cobre.

Tabla 7. Alimentos ricos en cobre

Mariscos	Vísceras	Legumbres
<ul style="list-style-type: none"> • Ostras • Choritos • Choros • Cholgas • Almejas • Camarones • Jaibas • Otros crustáceos 	<ul style="list-style-type: none"> • Hígado • Riñones • Cerebro 	<ul style="list-style-type: none"> • Porotos • Lentejas • Garbanzos • Soya
	Semillas	Otros
Hongos <ul style="list-style-type: none"> • Callampas • Champiñones 	<ul style="list-style-type: none"> • Nueces • Maní • Almendras • Girasol 	<ul style="list-style-type: none"> • Huevos • Cereales integrales • Frutas secas • Papas • Chocolate

Fuente: International Copper Association

En nutrición porcina, el contenido y la disponibilidad de cobre de las materias primas que pueden utilizarse en dietas de lechones son muy variables. Las harinas de carne tienen un contenido medio, mientras que los subproductos lácteos son pobres en Cu. La disponibilidad es inferior en fuentes vegetales que en fuentes animales o inorgánicas, probablemente debido a la presencia de fitatos. Los efectos antinutricionales del ácido fítico en la alimentación animal son bien conocidos (Pallauf y Rimbach, 1997) y la presencia de fitatos en granos de cereales y oleaginosas puede deprimir la disponibilidad de cobre y otros oligoelementos en animales monogástricos y humanos (Morris y Ellis, 1989). En general, las gramíneas contienen menos Cu que las leguminosas y los granos más que tallos y hojas. Cereales, semillas de leguminosas y derivados lácteos son pobres en Cu (2 a 10 ppm) mientras que las provenientes de harinas oleaginosas son fuentes aceptables (15 a 30 ppm) (Tabla 8)

	NRC 1998	INRA-AFZ 2002	CVB 2002	FEDNA 2003	Tablas brasileras 2011
Cereales					
Maíz	3	2	1	3	2,1
Trigo blando	7	5	3	6	5,6
Cebada	7	9	4	7	-
Leguminosas y semillas oleaginosas					

Guisantes	9	7	7	8	-
Altramuces	6	5	5	4	-
Soja integral tostada	16	34	12	17	13,7
Harinas de oleaginosas					
H. de girasol 32%	26	62	36	33	26
H. de palmiste 44%	20	18	8	19	-
H. de soja 44%	-	21	23	28	16,3
H. de colza 34%	6	7	7	7	-
Productos de origen animal					
H. de pescado 66%	6	7	6	8	12
Suero dulce 70/12%	13	2	1	3	-
H. de Carne 50%	10	-	-	11	8,5
Otros					
Maíz/Soja 74/23%	6,9	-	-	-	-
Gluten feed	48	5	5	8	-
Salvado de trigo	10	17	10	13	15
Mandioca 65% almidón	4	4	3	5	4,5
Melaza de caña	17	29	6	19	55
H. de alfalfa	10	5	9	15	-

Tabla 8. Contenido de cobre de ingredientes utilizados en la fabricación de alimentos balanceados (mg/kg)

Fuente: Elaboración propia con datos de NRC. INRA-AFZ. CVB. FEDNA. Rostagno.

Un problema adicional es que la biodisponibilidad del Cu en los ingredientes de origen vegetal es sólo del 50% en relación con los ingredientes de origen animal, asimismo, el Cu de los granos de cereales es hasta diez veces más disponible que el de los forrajes.

Puede notarse entre diferentes fuentes de referencia, una importante variabilidad del contenido de cobre en el maíz y complejo soja, principales materias primas utilizadas en dietas porcinas. Esto representa un desafío para los nutricionistas tener que contemplar en la formulación de raciones dichos niveles en los cálculos de aporte del mineral y biodisponibilidad de los mismos.

IV. Requerimientos de Cu en lechones

Desafortunadamente existe poca información actualizada en lechones sobre requerimientos de microminerales y no se conocen sus necesidades con exactitud para las líneas genéticas actuales. Menos aún de la utilización de formas orgánicas de cobre como promotor de crecimiento para reemplazo de las fuentes inorgánicas (Sulfato de Cobre, Cloruro / Oxicloruro de Cobre, Óxido de cobre, Carbonato de Cobre) tradicionalmente utilizadas en altas dosis para lograr una mejor salud

intestinal, mayores ganancias de peso, mejores conversiones alimenticias y desempeño animal.

A continuación (Tabla 9) se exponen los requerimientos nutricionales de cobre en lechones. Los datos se basan en las recomendaciones de diferentes líneas o empresas proveedoras de genéticas líderes (PIC, Topigs, Genetiporc), como así también de diferentes fuentes académicas de prestigio que han desarrollado tablas nutricionales (NRC, FEDNA, INRA, Rostagno) reconocidas mundialmente. Nótese la mención que realizan ciertas bibliografías de los niveles recomendados para su uso como promotor de crecimiento.

Tabla 9. Requerimientos de Cobre en lechones según diferentes tablas nutricionales y líneas genéticas

Fuente bibliográfica	Suplementación de cobre (ppm)		
	Pre- Inicial (4 a 15 kg)	Inicial (15 a 30 kg)	Crecimiento (30 a 50 kg)
NRC 1998 ¹	6	4	4
NRC 2012 ¹	6	5	4
FEDNA 2006 ²	170	170	
ROSTAGNO 2005 ³	13,2	12	9,6
ROSTAGNO 2011 ³	13,4	12	9,6
ROSTAGNO 2017 ³	15,3 - 17,2	12,5	10,1
MATEOS Y COL. 2004 ⁴	8		
PIC 2008 ⁵	18	15	12
PIC 2011 ⁵	18	15	12
TOPIGS 2011 ⁶	150 – 200	150 – 200	
KSU 1997 ⁷	15	15	13
INRA 2002 ⁸	10	10	

Fuente: Elaboración propia con datos de NRC, Rostagno, FEDNA, PIC, INRA, KSU, NSU, Topigs, Genetiporc.

¹ Nutrient requirements of swine (1998. 2012). 100 A 250 ppm como promotor

² Federación Española de Nutrición Animal. 170 ppm como promotor.

³ Tablas Brasileñas de Aves y Cerdos – Rostagno y col.

⁴ Mateos G.G. y Col. 2004

⁵ Pig Improvement Company 2008. Los niveles quimioterapéuticos del cobre son de 220 ppm para cada fase. Se asume que se utilizan formas inorgánicas.

⁶ Topigs. Niveles > a 250 ppm de sulfato de cobre o cobre tribásico pueden ser añadidos como promotor de crecimiento

⁷ Kansas State University (1997)

⁸ INRA (2002)

Asimismo, trabajos recientes de Rostagno y col. (2017) incluyen por primera vez en sus tablas de recomendaciones nutricionales para Aves y Cerdos de la Universidad Federal de Viçosa, Brasil, los niveles requeridos de microminerales orgánicos (OTM). Nótese las inclusiones significativamente menores de las fuentes orgánicas respecto a las fuentes inorgánicas (Tabla 10)

Tabla 10. Niveles de suplementación de microminerales de fuentes inorgánicas y orgánicas para cerdos en crecimiento

		Pre-Inicial I	Preinicial II	Inicial
	Mg/kg ganancia			
Fase edad (días)		21-32	33-42	49-70
Fase de peso (kg)		5,5-9	9-15	15-30
Peso Medio (kg)		7,30	10,78	22,50
Ganancia de Peso (g/día)		324	368	618
Consumo de Ración (g/día)		395	501	1036
Microminerales mg/kg ración				
Cobre Inorgánicos		17,23	15,30	12,30
Cobre Orgánico		7,75	6,89	5,64
Microminerales mg/día				
Cobre Inorgánicos	21	6,80	7,73	12,98
Cobre Orgánico	9,45	3,06	3,48	5,84

Fuente: Rostagno (2017)

V. Cinética, Digestibilidad y Biodisponibilidad de las diferentes fuentes de Cobre

La digestibilidad y biodisponibilidad representan el grado en el cual un nutriente ingerido es absorbido en una forma que pueda ser utilizado en el metabolismo por un animal normal (Ammerman y col., 1995); siendo la digestibilidad un valor absoluto, mientras que la biodisponibilidad es un valor relativo que depende de otro factor con el cual se mensura. Cuanto mayor son ambas características, menores serán las necesidades a ingerir por los animales y menor será la excreción al medio ambiente del nutriente, entre otras ventajas. En términos de microminerales, la digestibilidad y biodisponibilidad puede ser definidos como la proporción que se absorbe de un mineral ingerido, que se transporta hasta su sitio

de acción (órgano target), y que se convierte en las formas fisiológicamente activas (O'Dell, 1983). Siempre se refiere a una fuente estándar del mineral a medir, en general el sulfato correspondiente.

En una dieta típica de maíz / soja para cerdos, la bibliografía cita una digestibilidad total aparente del tracto intestinal del cobre (ATTD) (concentración de 4.2-5 mg Cu/kg alimento) que oscila entre 7,6% y 15,9% (Adeola, 1995), y entre 31,8% y 55,4% (Liu y col., 2013). La suplementación de 10-35 mg Cu / kg alimento (a partir de sulfato de cobre) en una dieta maíz / soja resultó en un ATTD de cobre que osciló entre 11,9% y 24,2% (Apgar y Kornegay, 1996; Wang et al., 2005). Estos resultados sugieren que la biodisponibilidad de las diferentes fuentes de cobre dependen de las condiciones de las dietas y de las mediciones usadas para evaluar el valor de biodisponibilidad (es decir, la etapa productiva, el rendimiento del crecimiento, la expresión génica y el contenido de tejido).

Existen muchos factores que influyen la digestibilidad y biodisponibilidad de los minerales y hacen muy complejo su estudio, fisiología y aprovechamiento por parte de los animales. En los minerales traza, los más relevantes son: nivel y frecuencia de consumo, forma química, tamaño de partícula, composición y digestibilidad de la dieta, interacciones con otros minerales y nutrientes, agentes quelantes negativos (ácido fítico, ácido oxálico, molibdeno, azufre, cambios en el pH, fibras vegetales, algunos polipéptidos grandes), estado fisiológico del animal, calidad del agua, condiciones de procesamiento del alimento, además de la edad y la especie animal. (Miles & Henry. 2000). A continuación se enumeran diferentes fuentes inorgánicas y orgánicas de cobre utilizadas en nutrición porcina, con su respectiva fórmula química, contenido de Cu (%) y biodisponibilidad (%) descripta en productos comerciales y tablas nutricionales (Tablas 11, 12 y 13)

Tabla 11. Forma química y concentración de diferentes fuentes de Cobre comúnmente utilizadas en cerdos

Fuentes de Cobre	Fórmula	Contenido de Cu,%
Inorgánicas		
Carbonato de Cobre	$\text{CuCO}_3\text{Cu}(\text{OH})_2$	50 a 55
Oxido Cúprico	CuO	75
Sulfato de Cobre	$\text{CuSO}_4\text{H}_2\text{O}$	34
Sulfato de Cobre	$\text{CuSO}_4.5\text{H}_2\text{O}$	25,2
Cloruro de Cobre ¹	$\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$	58
Orgánicas		
HMTBa Cobre ²	$\text{Cu}(\text{HMTBa})_2$	15
Metioninato de Cobre ³	$\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}_2\text{Cu}$	10
Proteinato de Cobre ⁴	----	10 - 15
Glicinato de Cobre ⁵	$\text{Cu}(\text{C}_2\text{H}_4\text{NO}_2)_2$	16 – 24

Fuente: Elaboración propia con datos de Tablas Brasileñas 2011 y FEDNA

¹ Cobre Tribásico – TBCC

² Mintrex Cu. Novus International

³ Availa Cu. Zimpro Corporation

⁴ Bioplex Cu 10%. Alltech
 Optimin Cu 15%. Trouw Nutrition
⁵ Prokel Cu 10%. Premex
 MAAC Cu 16%. Novus International
 Glicinato de Cu 24%. BASF

Tabla 12. Contenido de mineral traza y su biodisponibilidad relativa de fuentes inorgánicas y orgánicas de cobre en cerdos

Inorgánicas	Cu (%)	Biodisponibilidad
Sulfato de cobre pentahidratado	25,2	100
Carbonato de cobre	54,6	62
Cloruro de cobre	64,2	-
Cloruro de cobre tribásico	54,7	-
Oxido de cobre	88,8	21
Sulfato de cobre monohidratado	34,5	-
Orgánicas		
Cobre lisina Feed Grade	7,55	-
Complejo cobre lisina	10,4	-
Complejo cobre metionina	20,9	107
Propionato de cobre	29,0	-
Proteinato de cobre	9,98	-
Quelato cobre aminoácido	8,89	-
Quelato cobre hidroxianálogo de metionina	15,0	-

Fuente: Tablas Brasileñas 2017

Tabla 13. Medidas de biodisponibilidad de distintas fuentes de aportes de Cobre

Fuentes inorgánicas	Biodisponibilidad (%)
Sulfato cúprico anhídrido	100
Sulfato cúprico pentahidratado	100
Carbonato cúprico	94
Cloruro cúprico	-
Oxido cúprico	30 - 74
Fuentes orgánicas	
Cobre – lisina	98
Cobre – metionina	107
Cobre – proteinato	-
Cobre AA quelado	103
Cobre glicina	100

Fuente: FEDNA, 2012
 NRC Swine, 1998

Por su parte, Jongbloed y col., (2002) obtuvieron datos de la biodisponibilidad de diferentes fuentes de cobre, en su mayoría medidos como almacenamiento en hígado donde se comparó con la de sulfato en cerdos (Tabla 14).

Tabla 14. Biodisponibilidad relativa de diferentes fuentes de cobre en cerdos medido en su mayoría como almacenamiento de hígado (%)

Sulfato	100 (11)
Carbonato	100 (3)
Oxido	74 (4)
Metionina	100 (1)
Lisina	94 (3)

Fuente: Jongbloed y col., 2002

Trabajos de Carlon y Hellman (2002) aportan también valiosos datos sobre porcentajes de biodisponibilidad de diferentes fuentes minerales de cobre (Tabla 15)

Tabla 15. Porcentaje biodisponibilidad relativo (RB) de fuentes minerales traza

Sulfato	100
Carbonato	85
Lisina	100
Metionina	110
Oxido	30

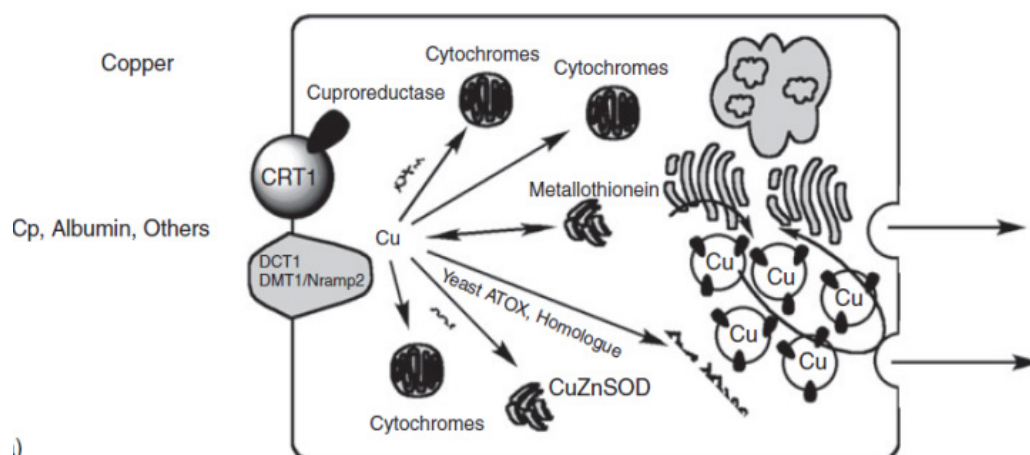
Fuente: Carlson., 2002

Dichas medidas de biodisponibilidad suelen basarse en mediciones de concentración de Cu en hígado y en biomarcadores de deficiencia de Cu (Cano Sancho y col., 2014). Estos datos deben interpretarse como un valor estimado que refleja la absorción y utilización de un mineral en un compuesto o suplemento (Miles y Henry, 2000). Es importante recordar, que luego de su absorción en el intestino, el cobre se transporta a lo largo del torrente sanguíneo y se almacena preferentemente en el hígado, siendo su concentración un buen indicador del valor biológico de las fuentes de cobre en monogástricos (Jongbloed y col., 2002. Butkeraitis, 2007). Esto es porque el hígado actúa como el principal órgano de almacenamiento y distribución del cobre en el organismo (Dameron y Howe, 1998).

Trabajos de Cromwell y Col. (1978), Lucas y Calder (1957), Elliot y amer (1973), Castell y Col. (1975), Omole y Bowland (1974) muestran el aumento del deposito de cobre en el hígado cuando los valores superan los 75 mg/kg de Cobre Sulfato en la dieta, siendo este incremento mucho mayor cuando se superan los 120 mg/kg.

Las medidas de biodisponibilidad también pueden basarse en la medición del crecimiento óseo; síntesis y concentración de compuestos metabólicamente esenciales o enzimas dependientes de dicho mineral; suplementación a altos niveles durante corto tiempo y medida de la acumulación en tejidos target; y biomarcadores, utilizados para identificar cambios en la expresión de varios genes

Además pueden utilizarse en la práctica a campo, muestras de tejido hepático, bilis y del músculo *longissimus* para evaluar en laboratorio los niveles de cobre almacenados. Indirectamente también puede cuantificarse a partir de muestras de suero, niveles de hormonas (GHRH), péptidos bioactivos (Grelina), e indicadores de la respuesta inflamatoria relacionados al metabolismo del cobre. La morfología del intestino delgado, así como su contenido poblacional bacteriano son también indicadores de la absorción y actividad de la fuente de cobre. Existen también diferencias importantes en cuanto a los mecanismos de absorción del Cobre en los animales monogástricos según las diferentes presentaciones del mineral. Los minerales orgánicos como fuentes de Cobre e ión cuproso ($\text{Cu} + 2$) son más solubles en el lumen intestinal, mientras que el ión cúprico ($\text{Cu} + 1$) es menos soluble pero actúa como sustrato primario para los sistemas de transporte, ligados íntimamente a la función de la enzima reductasa presente en las membranas plasmáticas convirtiendo el ión cuproso en cúprico. Estos canales de absorción son específicos para el primer grupo e inespecíficos para el segundo (Gráfico 6)



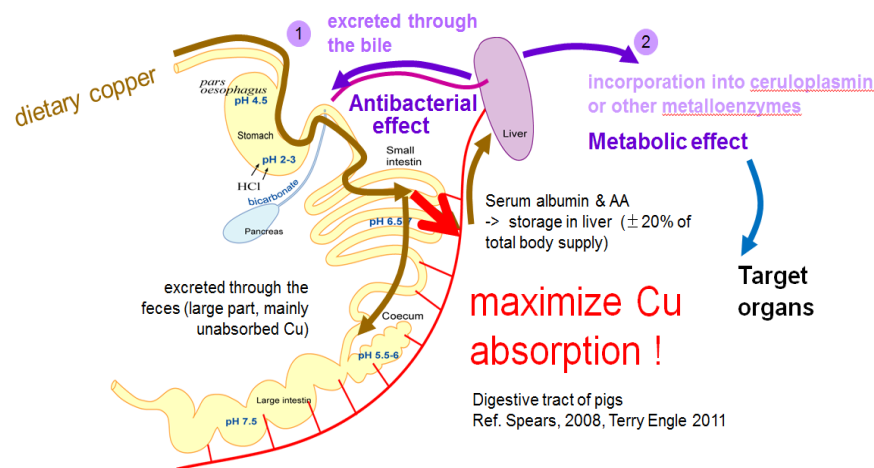


Gráfico 6. Absorción de Cobre s vía digestiva y metabólica.

Fuente: Spears, 2008, Engle 2011

Una vez en el hígado, el cobre se divide en numerosas piletas o celdas dentro del parénquima hepático, que se utilizan principalmente para el tránsito, el almacenamiento, y la excreción del mineral para cuando es requerido por el metabolismo del animal (Owen, 1980)

- **Pileta / celda de tránsito**

La ceruloplasmina es una proteína que actúa como vehículo para la transportación del cobre hacia tejidos específicos, principalmente desde el hígado a los órganos diana (McDowell, 1992). Alrededor del 90% del cobre en el plasma está unido a ceruloplasmina (McArdle y col., 1999).

- **Pileta / celda de almacenamiento**

El Cu se almacena en el hígado como cupreina mitocondrial hasta que se necesite por el organismo (McDowell, 1992). El cobre también está presente en el citosol celular unido a una proteína tipo metalotioneína (McDowell, 1992). El hígado es capaz de almacenar aproximadamente el 20% del suministro de cobre del cuerpo. Esto ayuda en el almacenamiento de cobre además de proteger el cuerpo contra la toxicidad del Cu. Si el cuerpo tiene un equilibrio negativo de Cu puede dirigirse a los almacenamientos de Cu desde la pileta de almacenamiento a la pileta de tránsito para ser utilizado por el organismo si es necesario.

- **Pileta / celda de excreción**

Se utiliza para excretar el Cu fuera del cuerpo (Hamza y Gitlin, 1996). Alrededor del 80% del Cu se excreta a través de la bilis (Winge y Mehra, 1990). El resto del Cu se excreta en cantidades más pequeñas a través de la orina, leche, intestino, y transpiración (McDowell, 1992; Underwood, 1977). Hamza y Gitlin (1996) informaron que bajo condiciones normales, la cantidad de Cu excretado en la bilis será directamente proporcional al tamaño de dicha pileta. Por lo tanto, si aumenta la pileta de excreción de Cu en el hígado, el contenido de Cu en la bilis también aumentará.

Como puede observarse, existen muchos factores que intervienen en el normal

metabolismo y excreción del cobre en los animales. A continuación se describen brevemente algunos puntos claves que pueden afectar la digestibilidad y biodisponibilidad del cobre y otros minerales, pudiendo estos variar enormemente (1 a 100%):

Tipo de mineral

En general se absorben bastante bien el Ca, P, Mg, Cu, I y Se (P, no en forma fítica); y se absorben en menor medida el Mg, Fe, Zn y Mn.

La inclusión de formas orgánicas de minerales en lugar de inorgánicas, disminuyen la excreción fecal de fósforo al incrementar su absorción en dietas maíz – soja. La razón es que los minerales orgánicos reducen la formación de complejos entre el fósforo y otros minerales, como el Zn y Ca. (Liu y col., 2013)

Forma química

En general se absorben mejor las formas más solubles (sulfatos > carbonatos > óxidos), siendo la digestibilidad mayor en las formas hidratadas (Ammerman y col., 1998). También hay que considerar que los sulfatos y las formas hidratadas son más higroscópicas y reactivas, y más difíciles de mezclar y conservar en premezclas minerales.

Por su parte, la estructura química diferente entre los minerales orgánicos e inorgánicos hacen que algunas formas orgánicas se han descrito que poseen mejoras en cuanto a la absorción y utilización para determinadas funciones metabólicas o de transferencia a tejidos.

Dieta

Los fitatos pueden formar complejos con los minerales de la dieta, por tanto la adición de fitasas aumenta principalmente la disponibilidad del P, pero también en otro nivel del Ca, Mg, Fe, Zn, Cu y Mn. (Jongbloed, 2002). El fitato está cargado negativamente y por lo tanto puede unirse a iones cargados positivamente, tales como los microminerales mencionados anteriormente y hacerlos menos disponibles. Como tal, el ácido fítico ha demostrado mejoras en la digestibilidad del cobre aparente en cerdos como muestran trabajos recientemente con la inclusión de fitasas revisados por Woyengo y Nyachoti (2013).

Otras interacciones con componentes de la dieta o productos de la digestión (fibra, azúcares, polifenoles, etc) también pueden interferir en la normal absorción de los minerales, como así también el nivel de suplementación, en general cuanto más alto peor es la tasa de absorción.

Nivel de Consumo

A concentraciones mayores de consumo de microminerales, la digestibilidad de los mismos será menor. Esto es debido principalmente por una competencia de los sitios de ligación y absorción en el intestino, como así también por una mayor interacción entre los mismos (Gráfico 7)

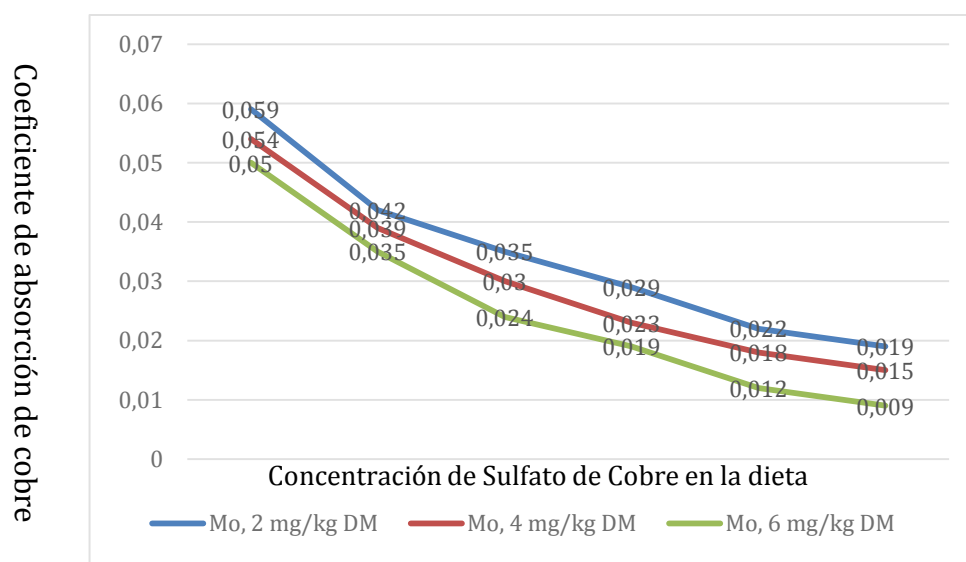


Gráfico 7. Efecto del Antagonismo Mineral

Fuente: Tomlinson y col. (2002)

Digestibilidad de la dieta

Cuando son utilizados ingredientes de calidad con alta digestibilidad, como fuentes proteicas seleccionadas de origen animal y fuentes vegetales como maíz/soja, la absorción de minerales está menos comprometida que en dietas cuyos ingredientes sean menos digestibles y/o las fuentes de polisacáridos no amiláceos sean mayores.

Tamaño de partícula

Generalmente a tamaño de partículas menores del mineral, la digestibilidad y biodisponibilidad de los mismos es mayor.

Factores del Animal

Son frecuentes las interacciones que ocurren en el tracto gastrointestinal entre los minerales por las rutas de absorción. La absorción de cobre puede verse limitada por el uso de dosis terapéuticas de Zn, o la presencia de Cd a niveles tóxicos. Los requerimientos del animal y los niveles homeostáticos de exceso o deficiencia pueden sub regular o sobre regular los mecanismos de absorción de Cu.

Trabajos realizados por Liu y col., (2013) evaluaron y compararon en cerdos la digestibilidad y retención del cobre inorgánico (CuSO_4) y orgánico junto a otros oligoelementos Zn, Mn, Fe y macroelementos Ca y P en dietas maíz y soja. Las tablas 16 y 17 muestran dichos resultados donde puede observarse una menor excreción de Cobre en heces y orina al medio ambiente del grupo tratado con minerales orgánicos. Esto ocurre por la formación de complejos insolubles con la inclusión de CuSO_4 , haciendo más indisponible dicha fuente de cobre (Leeson y Summers, 2001). Asimismo, como se describió con anterioridad, una menor interacción de los minerales orgánicos con el ácido fítico presente en la dieta, incrementa la absorción de fósforo, disminuyendo también su excreción.

Tabla 16. Retención y digestibilidad de Zn, Cu, Mn y Fe en dietas a base de maíz y soja de cerdos conteniendo un premix micromineral basal (BMM), premix micromineral inorgánico (IMM) o premix micromineral orgánico (OMM)

	BMM	IMM	OMM
Consumo, g/d MS	1,319	1,287	1,298
Contenido Heces, g/d MS	132,46 ^a	123,56 ^{ab}	115,93 ^b
Contenido Orina, kg/d	5,10	4,29	4,92
Zn			
Consumo, mg/d	29,28	81,63	87,53
Excreción fecal, mg/d	19,15 ^c	45,37 ^a	41,03 ^a
Excreción Orina, mg/d	4,78	2,71	3,61
Absorción, mg/d	10,40 ^d	35,91 ^{bc}	46,58 ^a
Retención, mg/d	5,48 ^c	31,52 ^b	42,95 ^a
Digestibilidad Total Aparente, %	33,93 ^d	45,11 ^{bc}	53,78 ^a
Retención:Consumo,%	18,30 ^b	39,16 ^a	49,20 ^a
Retención:Absorción,%	31,15 ^{ab}	92,34 ^a	92,05 ^a
Cu			
Consumo, mg/d	6,21	90,54	93,19
Excreción fecal, mg/d	4,24 ^c	58,26 ^a	46,43 ^b
Excreción Orina, mg/d	1,50 ^{bc}	2,17 ^{abc}	2,42 ^{abc}
Absorción, mg/d	1,97 ^c	32,28 ^b	46,76 ^a
Retención, mg/d	0,47 ^c	30,10 ^b	44,34 ^a
Digestibilidad Total Aparente, %	31,79 ^d	37,08 ^{cd}	50,46 ^{ab}
Retención:Consumo,%	7,42 ^{bc}	33,14 ^{ab}	47,88 ^a
Retención:Absorción,%	27,49 ^b	93,14 ^a	94,77 ^a
Mn			
Consumo, mg/d	18,77	46,48	47,51
Excreción fecal, mg/d	14,04 ^d	32,80 ^a	26,62 ^b
Excreción Orina, mg/d	0,46 ^c	1,05 ^{ab}	1,28 ^{ab}
Absorción, mg/d	4,73 ^c	13,68 ^b	20,89 ^a
Retención, mg/d	4,27 ^c	12,63 ^b	19,61 ^a
Digestibilidad Total Aparente, %	25,29 ^b	29,50 ^b	44,31 ^a
Retención:Consumo,%	22,84 ^c	27,22 ^{bc}	41,67 ^a
Retención:Absorción,%	91,70 ^a	92,41 ^a	93,90 ^a
Fe			
Consumo, mg/d	152,02	289,40	299,84
Excreción fecal, mg/d	107,42 ^c	203,50 ^a	158,87 ^b
Excreción Orina, mg/d	3,58	6,41	5,69
Absorción, mg/d	44,38 ^c	85,90 ^b	140,96 ^a
Retención, mg/d	39,89 ^c	79,49 ^b	135,27 ^a
Digestibilidad Total Aparente, %	29,08 ^{ab}	30,16 ^{ab}	47,37 ^a
Retención:Consumo,%	26,11 ^{bc}	28,00 ^{abc}	45,48 ^a
Retención:Absorción,%	90,45	95,80	95,80

Tabla 17. Retención y digestibilidad de Ca y P en dietas a base de maíz y soja de cerdos conteniendo un premix micromineral basal (BMM), premix micromineral inorgánico (IMM) o premix micromineral orgánico (OMM)

	BMM	IMM	OMM
Ca			
Consumo, mg/d	9,083	8,842	8,904
Excreción fecal, mg/d	3,929 ^a	3,250 ^b	2,916 ^b
Excreción Orina, mg/d	272 ^c	368 ^{bc}	337 ^{ab}
Absorción, mg/d	5,154 ^b	5,592 ^{ab}	5,988 ^a
Retención, mg/d	4,883 ^b	5,223 ^{ab}	5,651 ^a
Digestibilidad Total Aparente, %	56,80 ^c	63,22 ^{bc}	67,27 ^{ab}
Retención:Consumo,%	53,90 ^b	59,05 ^{ab}	63,47 ^a
Retención:Absorción,%	94,85 ^a	93,38 ^{ac}	94,27 ^{ac}
P			
Consumo, mg/d	7,234	7,046	7,076
Excreción fecal, mg/d	3,721 ^a	3,565 ^a	3,093 ^b
Excreción Orina, mg/d	117,0	89,0	125,1
Absorción, mg/d	3,512 ^b	3,505 ^b	140,96 ^a
Retención, mg/d	3,395 ^b	3,417 ^b	135,27 ^a
Digestibilidad Total Aparente, %	48,60 ^c	49,61 ^c	47,37 ^a
Retención:Consumo,%	47,01 ^c	48,34 ^c	45,48 ^a
Retención:Absorción,%	96,68	97,46	96,92

Fuente. Liu y col., 2013

VI. El Cobre y el Medio Ambiente

Los alimentos son la principal fuente de consumo de cobre para el humano. Las plantas suelen contaminarse a través de la deposición aérea (el cobre proveniente de las minas, fundiciones, de la quema de carbón o la incineración de residuos), pero esta contribución es insignificante en comparación con el cobre absorbido proveniente del suelo. Teniendo en cuenta datos del Reino Unido (MAFF, 1997), como así también de EE.UU., Australia y los Países Bajos, el contenido de cobre de los productos alimenticios de origen vegetal (cereales, azúcar y conservas, verduras y frutas) y origen animal (carne, pescado, huevos y leche) están en el rango de 0,1-2,4 mg / kg de peso húmedo. Los niveles más bajos se encuentran en los aceites / grasas (0,05 mg / kg). Las concentraciones más elevadas se encuentran en orden creciente en los frutos secos, vísceras y mariscos (10 a 200 mg / kg). Se ha encontrado que la ingesta de cobre en adultos varía en función del tipo de dieta, que van desde 1 hasta 1,5 mg / día para las dietas omnívoro, y de 2.1 a 3.9 mg / kg para las dietas vegetarianas que indica la prevalencia de verduras como contribuyentes de cobre (Gibson, 1994).

Se han notificado casos que comprometieron la salud humana, como por ejemplo el sucedido en Irlanda durante 2008, donde 30 mil toneladas de carne de cerdo fueron retirados de los mercados y 150.000 cerdos de 10 granjas afectadas fueron sacrificados e incinerados por la posibilidad que dichos productos estuvieran

infectados con dioxinas (EFSA, 2008). Otro evento importante fue también en el año 2008, donde los mercados de Corea del Sur y Japón estuvieron cerrados para la importación de carne de cerdo proveniente de Chile durante 6 meses por la detección de dioxinas. La causa, según el SAG (Servicio Agrícola Ganadero de Chile), fue una contaminación del ingrediente óxido de zinc utilizado en la dieta de los animales, proveniente de una empresa metalúrgica y química que no cumplían con las normas sanitarias. La cantidad de dioxina detectada en Corea del Sur fue de 6,2 a 8,3 picogramos, muy superior a los 2 picogramos permitidos por el Gobierno de ese país y al 1 picogramo establecido por la Unión Europea (UE). Este episodio le costó a Chile un total de 919 toneladas de carne de cerdo que fueron devueltas al país de origen.

Estos sucesos son ejemplos de casos reales donde además de producirse fuertes impactos en la salud humana, también se reflejan en pérdida de empleos, recursos económicos y credibilidad en el mercado, difíciles de recuperar.

En un contexto de intensificación de la producción animal y porcina en particular, y el consecuente incremento de la densidad de animales, es imprescindible considerar los efectos ambientales potenciales que pueden ocasionarse y son cada vez más relevantes. En la actualidad existe un amplio reconocimiento internacional de la importancia de cuestiones de alcance mundial como las emisiones de gases de efecto invernadero procedentes de la producción ganadera. En la actividad porcina, el principal impacto ambiental directo está relacionado con la generación de purines producidos en los establecimientos confinados.

El nivel de producción de purines determina la cantidad de los nutrientes liberados en el medio ambiente versus lo ingerido. Si bien dichos nutrientes pueden contribuir en medida significativa a mejorar la fertilidad del suelo si se usan de manera apropiada, un exceso de nutrientes y otras sustancias puede comprometer la degradación del suelo y el agua. Los sistemas de producción porcina de alta densidad pueden liberar cantidades excesivas de nitrógeno y fósforo en el medio ambiente, como así también las altas dosis de cobre y zinc suministradas a los cerdos para acelerar el crecimiento pueden, con el tiempo, acumularse en el suelo.

La sustentabilidad de la producción porcina en todo el mundo es dependiente del medio ambiente como también de variables económicas. Estos dos factores están directamente en conflicto en muchas situaciones. Por lo tanto, existe la necesidad cada vez mayor de controlar y reducir el nivel de elementos traza en los alimentos y excretas animales, potenciales contaminantes de aguas y suelos. El vertido de un volumen de estiércol excesivo puede ocasionar la acumulación de nutrientes en el suelo y producir su alteración en pH, la infiltración al subsuelo de nitratos, contaminación microbiológica, entre otros. Otro problema relacionado es la acumulación de metales pesados en la capa superficial del suelo, particularmente por la presencia de hierro y cobre (Kato, 1995).

Dietas ricas en Cu representan un compromiso para el medio ambiente cuando son excretados en heces (Kornegay y Harper, 1997). Jondreville y col. (2002) han observado que la reducción del nivel de Cu del alimento de 175 a 6 ppm en

lechones y de 100 a 4 ppm en la etapa de terminación reducía hasta treinta veces el contenido en Cu de las heces (de 911 a 31 mg/kg MS). Cuando la capacidad del hígado para secuestrar el Cu se ve superada, el Cu se excreta al medio ambiente en las heces (Cuadro 1). La utilización de estos purines ricos en Cu provocan graves problemas medioambientales; el exceso perjudica tanto al crecimiento de las plantas como al desarrollo de las bacterias responsables de la degradación de los residuos orgánicos en las fosas de decantación.

	Escenario		
	A	B	C
Cu en alimento, ppm			
Lechones	6	175	175
Cerdos de engorde	4	35	100
Cu excretado			
g Cu/cerdo	1	14	29
mg Cu/kg MS purín	31	443	911
¹ Tiempo necesario para alcanzar 100 mg Cu/kg MS de suelo			
Min, años	647	83	16
Max, años	16.024	289	56
¹ Variable según el proceso y forma de aporte de utilizado el modelo.			

Cuadro 1. Estimación de la contaminación del suelo debido al cobre contenido en las excretas de cerdo

Fuente: Jondreville y col., 2002

Esto puede minimizarse con el uso de fuentes minerales de mayor digestibilidad, biodisponibilidad y de estrategias correctamente aplicadas. Huang y col (2010) observaron en cerdos en crecimiento diferencias significativas en la menor acidificación de las heces como también en una reducción de la excreción de cobre en las heces en los tratamientos alimentados con fuentes de cobre orgánico (Cobre-Metionina) en comparación de los tratamientos con CuSO₄ (Tabla 18).

Tabla 18. Efecto de la adición en la dieta de cobre orgánico y cobre inorgánico en los valores de pH y concentración de cobre de las heces

	CON	T1	T2	T3	T4
pH					
0 semana	6.13	6.09	6.13	6.02	6.05
3 semana	5.97	5.97	5.97	5.95	5.99
5 semana	5.89a	5.79 b	5.85ab	5.91 ^a	5.89a
Cu Fecal (mg/kg)	48.5b	285.5 ^a	327.4a	96.7b	150.2b

Abreviaturas: CON, dieta basal; T1, dieta control + 67 ppm CuSO₄; T2, dieta control+134 ppm CuSO₄; T3, dieta control + 67 ppm de Cobre-Metionina; T4, dieta control + 134 ppm de Cobre-Metionina

Fuente. Huang y col. (2010)

Por su parte, Veum y Col. (2004) observaron que la adición de 50 y 100 ppm de cobre desde un proteinato de cobre en la dieta de lechones versus el uso de 250 ppm sulfato de cobre, disminuía significativamente la excreción de cobre al medioambiente (Tabla 19)

Tabla 19. Balance aparente de Cobre en cerdos

	Sin Cu	Cu-Proteinato 50 ppm	Cu-Proteinato 100 ppm	CuSO ₄ 250 ppm
Consumo, mg/d	36.2	94.8	159.0	348.2
Fecal, mg/d	27.3	73.0	123.6	325.4
Urinario, mg/d	0.9	2.4	4.0	4.4
Fecal + Urinario, mg/d	28.2	75.4	127.6	329.8
Cu Fecal (mg/kg)				
Absorbido, mg/d	8.9	21.8	35.4	22.8
Retenido, mg/d	8.0	19.3	31.4	18.3
Absorbido/consumido,%	24.6	22.5	22.2	6.6
Retenido/consumido,%	22.1	20.2	19.7	5.3
Fecal+Urin/consumido,%	77.9	79.8	80.3	94.7

Fuente. Veum y col. (2004)

Otros ensayos, de Zhang y Col (2013) concluyen en una mejora en la digestibilidad aparente de la materia seca, nitrógeno y energía en dietas de lechones hasta 42 días post destete alimentados con un quelato de cobre y zinc versus el control (Tabla 20).

Tabla 20. Efecto de la suplementación dietaria de quelato de zinc y cobre en la digestibilidad aparente en lechones

Items,%	Control	Quelato Cu y Zn	SE
d 14			
Materia Seca	81.16 ^b	86.41 ^a	0.38
Nitrógeno	82.08 ^b	87.34 ^a	0.69
Energía	84.03 ^b	88.89 ^a	0.08
d 28			
Materia Seca	86.28 ^b	91.81 ^a	0.86
Nitrógeno	87.66 ^b	93.21 ^a	1.06
Energía	89.31 ^b	93.64 ^a	0.56
d 42			
Materia Seca	80.09	80.39	0.32
Nitrógeno	82.40	82.07	0.62

Fuente. Zhang y col. (2013)

Fuentes inorgánicas de Cobre comúnmente utilizadas en lechones como promotores de crecimiento

Desde los primeros reportes científicos décadas atrás donde se demostraron que elevadas adiciones en el alimento de zinc y cobre inorgánico mejoraron el crecimiento de lechones post destete, la industria global porcina utiliza, en combinación o individualmente, altas concentraciones de Oxido de Zn (2.000 a 3.000 ppm Zn) y/o Sulfato de Cu (125 a 250 ppm Cu) (Carlson, 2004), muy por encima de los necesarios para mantenimiento basal. Desde entonces, es extensa la bibliografía sobre su uso en cerdos para mejorar parámetros zootécnicos claves en la rentabilidad del negocio.

Shelton y col. (2009), observaron que los valores más ventajosos para los índices de conversión alimenticia y ganancia diaria de peso se observaron en aquellos tratamientos que contenían altos niveles de zinc (3000 ppm ZnO) de los 0 a los 14 días post destete (peso inicial de 6,17 kg y 21 días de vida) y valores elevados de cobre (125 ppm CuSO₄) de los 14 a los 42 días post destete. La adición tanto de zinc como de cobre aumentaron ($P<0,02$) los costos del alimento por kg de ganancia de peso. Sin embargo, los resultados del retorno sobre los costos del alimento (ROI) fueron mejor ($P<0,006$) en las dietas con la adición de cobre, con el mayor valor obtenido cuando se ofrecieron altos niveles de zinc de 0 a 14 días y altos niveles de cobre de los 14 a los 42 días.

Ensayos de Poulsen (1989); Heo y col (2010), han informado que los niveles farmacológicos normalmente utilizados de Zn (2000 a 6000 mg/kg) desde ZnO reducen las diarreas y aumentan la ganancia de peso en lechones durante 14 días después del destete.

Por su parte, Hill y col., (2000) compararon los efectos de 250 mg de Sulfato de cobre y 3.000 mg de Oxido de Zinc, solo o en combinación en dietas de cerdos destetados en 12 lugares de estudio diferentes. Se informó que el crecimiento y la conversión alimenticia mejoraron en los lechones alimentados con alto contenido de cobre o zinc en comparación con los lechones alimentados con niveles de cobre y zinc según las necesidades de requerimientos, pero no encontraron efectos aditivos o sinérgicos de la alimentación con la combinación de alto contenido de cobre y zinc. Respecto a la consistencia y el color fecal, observaron que eran más firmes y más oscura cuando los lechones fueron alimentados con alto contenido de cobre o zinc pero los autores señalaron que la razón y la relevancia de los cambios en la consistencia fecal son desconocidos, como así ningún efecto concomitante sobre la incidencia de la diarrea se observó. Los autores concluyeron que la adición de Zn 3.000 mg en la dieta podría ser beneficiosa para los productores de cerdos, mientras recomendaron no seguir la tradicional adición de dosis elevadas de sulfato de cobre a las dietas altas en zinc.

Estas concentraciones de minerales en las dietas como notamos anteriormente, superan por mucho las recomendaciones para cubrir los requerimientos basales de los animales, produciendo efectos fisiológicos distintos, buscados por los productores para mejorar diferentes parámetros zootécnicos como aumento del peso vivo, disminución de la conversión alimenticia, disminución de diarreas, disminución de la mortandad, entre otros. Sin embargo, en experimentos con altas cantidades de CuO no alcanzaron el rendimiento de lechones que con 125 ppm de CuSO₄, incluso a dosis de 500 ppm de CuO. Por lo tanto, puede evidenciarse que el aumento dietario de la cantidad de Cu de fuentes que son menos digestibles y biodisponibles como el óxido de cobre, no puede compensar su baja efectividad (Gráfico 8).

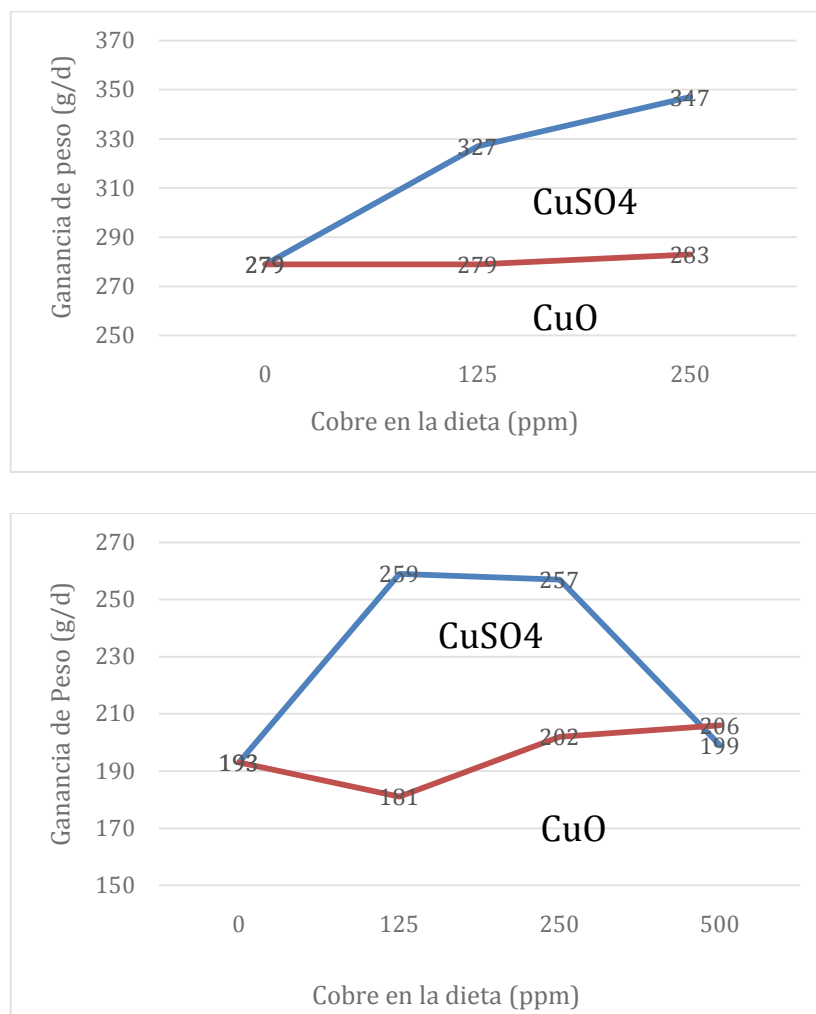


Gráfico 8. Efecto de diferentes fuentes de cobre inorgánico

Fuente: Cromwell GL. Stahly TS. Monegue HJ (1989)

Estos resultados han generado interés en el uso del cobre como alternativa al empleo de antibióticos para promover el crecimiento de los cerdos y mantener la salud del tracto gastrointestinal.

No obstante, el cobre inorgánico presente de forma natural en los alimentos generalmente se une covalentemente al ácido fítico que forman complejos estables llamadas fitatos, siendo su disponibilidad para animales monogástricos baja. En el tracto digestivo de los cerdos, la interrelación entre los diversos minerales puede ser tanto sinérgica como antagonica, siendo esta última en el caso del cobre entre elementos tales como zinc y hierro. Alta concentración de zinc en la dieta induce la deficiencia de cobre y viceversa ya que ambos elementos compiten por los sitios de absorción (Figura 1) .

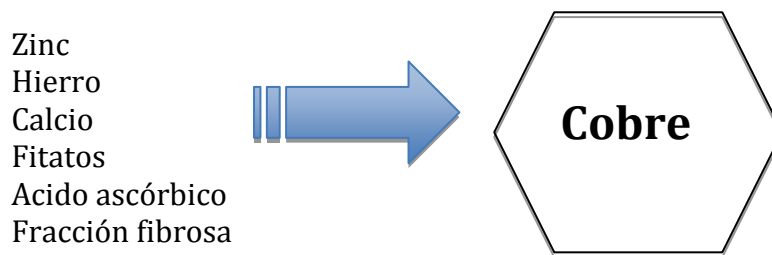


Figura 1. Ilustración de algunas interacciones del cobre en monogástricos

Fuente: European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General, 2003

Otro punto a tener en cuenta cuando se incluyen fuentes inorgánicas de cobre dentro de las premezclas y alimentos de cerdos, son sus interacciones químicas que pueden ocurrir con otros nutrientes. Dentro de los principales factores que afectan la calidad de las grasas y aceites se encuentran la temperatura, el oxígeno y la presencia de metales cationes. El Cu es un metal de transición y, como tal, muy eficiente catalizando reacciones de oxidación-reducción. El Cu ionizado acelera la oxidación de los lípidos y de las vitaminas liposolubles de la dieta, lo que puede afectar a la palatabilidad y calidad general del alimento terminado (valor, color, textura), reduciendo el consumo y el rendimiento productivo y salud del animal (Shurson y col., 2015).

La inclusión de sulfato de cobre en partículas finas, a su vez da lugar a índices de oxidación de la grasa dietética superior a los que se obtienen con la inclusión de sulfato de cobre en partículas de mayor tamaño (Miles y col., 1998). Asimismo, las vitaminas liposolubles son más susceptibles a la degradación durante el almacenaje y el proceso de fabricación del alimento en presencia de sulfato de cobre. La suplementación de la dieta con 250 ppm de Cu como sulfato de cobre aumentó la velocidad de degradación del tocoferol presente en ingredientes naturales o adicionado como acetato de dl- -tocoferol (Dove y Ewan, 1990) (Gráfico 9).

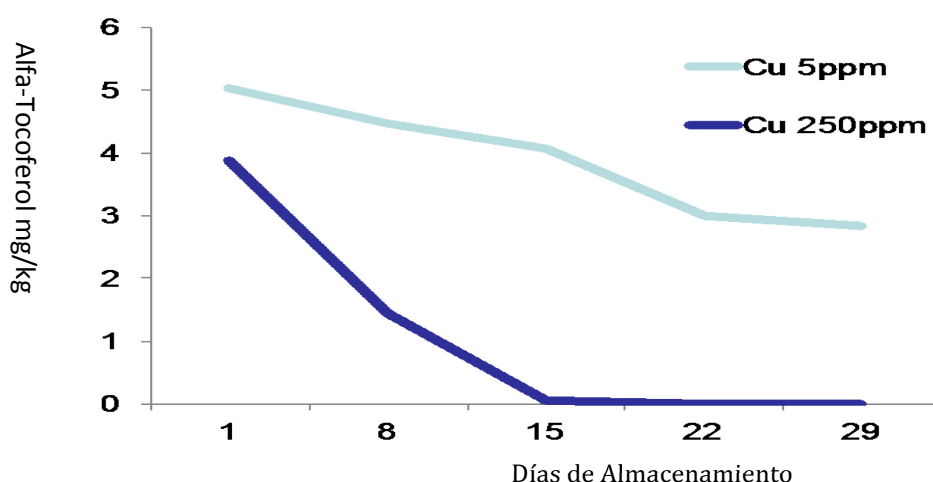


Gráfico 9. Efecto del cobre en la estabilidad de la Vit E de la ración

Fuente: Dove y Ewan (1990)

Por contraparte, dentro del organismo el Cu actúa como cofactor de las enzimas superóxido dismutasa y ceruloplasmina, complejos que protegen los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las membranas celulares de la acción de los radicales de oxígeno libre. Por tanto, la influencia del Cu sobre los procesos oxidativos es diferente según el Cu se encuentre en forma libre en el alimento o en forma de complejo orgánico dentro del organismo (Strain, 1994; Jondreville y col., 2002; Applegate y col., 2004).

El sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) es la forma química de origen inorgánico más utilizada en la industria de alimentos para porcinos con estos fines. Otros nombres que recibe son piedra azul y azul vitrolo. Es el mineral traza incluido en las dietas más fácilmente identificable de todos por ser partículas de color azul / verdoso visibles en premezclas e incluso a veces en los alimentos terminados, y en las heces si las partículas no están finamente molidas o bien mezcladas. No posee olor. Existen tres tipos de grados: Sulfato de Cobre Industrial (24-25% Cu, 3-4% H_2O); Sulfato de Cobre Técnico (25% Cu, 2-2.5% H_2O) y Sulfato de Cobre Feed Grade (25.2% Cu, 1-1.5% H_2O), este último, utilizado en las dietas para animales.

Diversos estudios in vivo avalan la acción del sulfato de cobre como antibacteriano y mejorador del desempeño. Beal y col. (2003) sugirieron que la combinación de ácido láctico y cobre podría ser efectiva en el control de microorganismos no deseados. Estos autores agregaron Ac. Láctico (150 mM) y sulfato de cobre (50 ppm) a alimento para cerdos y observaron una disminución de 10 veces en el valor de *Salmonella Typhimurium*. Shao y col. (2010) evaluaron dosis entre 175 y 250 mg/kg de CuSO_4 e identificaron mejoras en la ganancia diaria de peso de lechones, como así también un aumento en la digestibilidad de nutrientes, una reducción de la diversidad de la microbiota cecal (incluyendo la reducción de la concentración de *E.Coli* en ciego y *Lactobacillus* en estómago), incremento de la expresión de IGF-1 y IGF-1R mRNA y aumento de la concentraciones de ácidos grasos volátiles (Tablas 21 y 22. Gráfico 10)

Asimismo, el CuSO₄ en altas dosis produce efectos negativos como antagonismo con otros minerales y nutrientes esenciales (Smith y col., 1997; Liu y col., 2013) y mayor excreción al medio ambiente, cuestionándose cada vez más sus limitaciones de uso en la industria porcícola.

Tabla 21. Efectos de suplementación con cobre en la performance de lechones.

		Cu, mg/kg		
	Dieta basal	100	175	250
ADG, g/d				
0 a 2 semanas	116 ^a	153 ^{ab}	191 ^b	214 ^b
2 a 4 semanas	249 ^a	309 ^a	360 ^b	370 ^b
0 a 4 semanas	183 ^a	231 ^{ab}	276 ^b	292 ^b
ADFI, g/d				
0 a 2 semanas	262 ^a	345 ^{ab}	360 ^{ab}	405 ^b
2 a 4 semanas	494 ^a	569 ^{ab}	613 ^{ab}	670 ^b
0 a 4 semanas	406 ^a	483 ^{ab}	523 ^{ab}	587 ^b
F/G				
0 a 2 semanas	2.33 ^a	2.27 ^a	1.85 ^b	1.87 ^b
2 a 4 semanas	2.00	1.82	1.69	1.82
0 a 4 semanas	2.27 ^a	2.08 ^{ab}	1.89 ^b	2.00 ^b

^{a,b} Valores con diferentes letras indica diferencia significativa (P<0.05)

Fuente: Shao y col. (2010)

Tabla 22. Efectos de suplementación con CuSO₄ en la concentración de ácidos grasos volátiles

		Cu, mg/kg		
	Dieta basal	100	175	250
Acetato, mol/g ⁻¹	267.1 ^a	234.0 ^a	266.2 ^a	340.4 ^b
Propionato, mol/g ⁻¹	155.2 ^a	149.5 ^a	177.7 ^{ab}	189.4 ^b
Butirato, mol/g ⁻¹	53.5 ^a	48.4 ^a	57.8 ^{ab}	60.7 ^b

^{a,b} Valores con diferentes letras indica diferencia significativa (P<0.05)

Fuente: Shao y col. (2010)

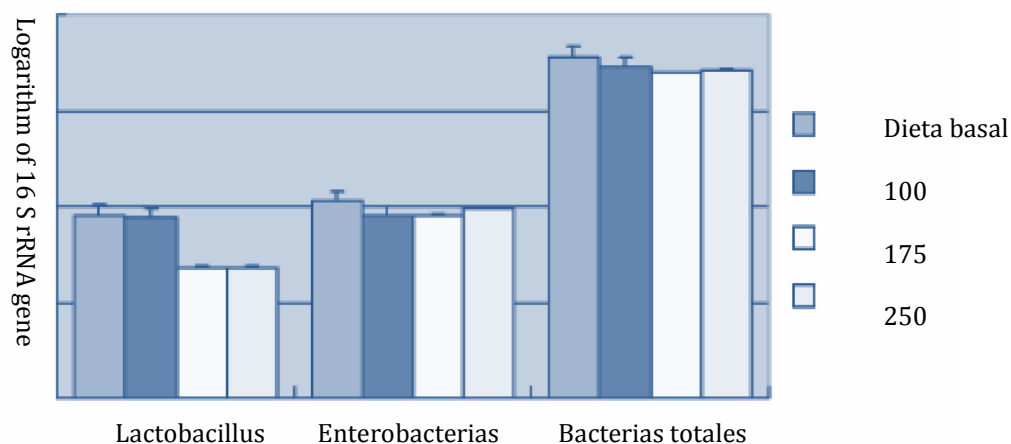


Gráfico 10. Niveles de bacterias lactobacillus, enterobacterias y bacterias totales en el contenido cecal de cerdos con diferentes niveles de CuSO_4

Fuente: Shao y col. (2010)

Otras fuentes de cobre inorgánico con distintas disponibilidades biológicas incluyen el sulfato monohidratado de cobre ($\text{CuSO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$), carbonato de cobre ($\text{CuCO}_3 \cdot \text{Cu}(\text{OH})_2$), y sales de cloruro de cobre (Miller, 1980; Cromwell y col, 1998). Las formas de cobre como el sulfuro cúprico y óxido cúprico (CuO) son poco disponible para el cerdo (Cromwell y col, 1978; Sazzad y col., 1993). Por lo general queda limitado el uso de este último grupo de fuentes de cobre en la industria, cuando no están disponibles el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y las fuentes orgánicas como primer elección.

En la Unión Europea por ejemplo, varios compuestos de cobre están actualmente autorizadas como aditivos para alimentos animales: acetato cúprico, monohidrato; carbonato cúprico básico, monohidrato; cloruro cúprico, dihidrato; metionato cúprico; óxido cúprico; sulfato cúprico, pentahidrato; quelato de cobre de hidrato de aminoácido; sulfato de cobre lisina, quelato de cobre de hidrato de glicina, quelato de cobre de hidroxianálogo de la metionina, de oxicloruro de cobre (TBCC) y bisglicinato de cobre (FEEDAP, 2016)

Otra fuente inorgánica de cobre más recientemente aprobada por la Comisión Europea y también en Latinoamérica, es el Cloruro Tribásico de Cu (TBCC. $\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{Cl}$). A diferencia del $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, el TBCC no interactúa con las vitaminas en las premezclas y se utiliza a menores dosis. Contiene además $\pm 58\%$ de Cu, una mayor concentración en comparación con otras fuente de Cu existentes ITM y OTM (sulfatos, quelatos de glicina, quelatos de HMTBa, quelatos de glicina, complejos de metionina, proteinatos). Los resultados publicados en diferentes revisiones bibliográficas son variables, Cromwell y col (1998) observaron similares respuestas del TBCC a dosis farmacológicas (200 ppm) contra el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (200 ppm). Asimismo, Hastad y col (2001) observaron efectos beneficiosos en la ganancia diaria de peso como en el peso final de cerdos de 0 a 115 días con la adición de Cloruro de Cobre con dosis de 50 a 200 ppm en cerdos (Tabla 23)

Tabla 23. Performance de diferentes fuentes de Cobre inorgánico en cerdos de 0 a 115 días

	Control		TBCC		CuSO4
	Sin Cu	50ppm	100ppm	200ppm	200ppm
0 a 115 días					
ADG, lb	1.56	1.61	1.59	1.63	1.66
ADFI, lb	4.34	4.17	4.13	4.15	4.16
F/G	2.79	2.59	2.59	2.55	2.51
Final wt	254.86	257.90	258.40	260.00	262.30

Fuente: Hastad y col (2001)

Sin embargo, para otros autores presenta una mejora de la digestibilidad y biodisponibilidad con respecto al Cu del CuSO₄·5H₂O pero no en comparación a formas orgánicas como glicinatos o quelatos con hidroxianálogo de metionina. Publicaciones recientes (Shelton, 2011; Zhao 2012) muestran que el TBCC presenta un rendimiento en el desempeño zootécnico de los lechones similar e incluso menor que el CuSO₄ (Gráfico 11)

Asimismo, el proceso de obtención del cobre en el TBCC, como así también de la mayoría de los productos inorgánicos como se describió anteriormente, se emplean productos potencialmente reciclados del cobre, representando un riesgo sustancial de contaminación con dioxinas, PCB e incluso arsénico en el producto final. En base a lo anterior, el TBCC puede por lo tanto ser considerado como otra fuente de Cu inorgánica, con menos valor añadido en comparación con las fuentes orgánicas de Cu.

No obstante, en muchos países que actualmente es permitido el uso de elevadas cantidades de minerales en la dieta como promotores de crecimiento, debido a la ausencia de controles y leyes que penalicen por la cantidad contenida en las excretas, todas estas fuentes inorgánicas de cobre siguen siendo atractivas y viables económicamente para muchos productores.

Fuentes alternativas de Cobre Orgánico

Los promotores de crecimiento incluídos en la premezcla de la dieta de cerdos permiten asegurar una eficiente conversión alimenticia y adecuada ganancia de peso. Los antibióticos son, por lo general, los principales promotores de crecimiento (APC) que se han venido empleando en la producción porcina comercial hace más de 30 años.

Los APC provocan modificaciones de los procesos digestivos y metabólicos de los animales, que se traducen en aumentos de la eficiencia de utilización de los alimentos y en mejoras significativas de la ganancia de peso. Algunos procesos metabólicos modificados por los APC son la excreción de nitrógeno, la eficiencia de las reacciones de fosforilación en las células y la síntesis proteica. Los APC también producen modificaciones en el tracto digestivo, que suelen ir acompañadas de cambios en la composición de la flora digestiva (disminución de agentes

patógenos), reducciones en el ritmo de tránsito de la digesta, aumentos en la absorción de algunos nutrientes (por ej, vitaminas) y reducciones en la producción de amoníaco, aminos tóxicas y toxinas (Rosen, 1995).

No obstante, hay una creciente tendencia a disminuir su uso debido a que su empleo indiscriminado puede generar, resistencia a enfermedades en la población humana (Desmonts y col., 2004). Debido a esto, diversos trabajos de investigación están abocados en la búsqueda de alternativas al uso de antibióticos en la industria de producción y nutrición animal.

Consecuentemente con el uso sistemático en la nutrición porcina de altas concentraciones de Oxido de Zn y Sulfato de Cu en las dietas de cerdos, han aumentado en el transcurso de las últimas décadas las preocupaciones por la sustentabilidad del medio ambiente. Esta presión para producir a gran escala y contaminar lo menor posible, condujo a la industria de aditivos a desarrollar complejos minerales orgánicos basados en la teoría que son más digestibles y biodisponibles, o más similares a las formas que ocurren en la naturaleza del organismo que los minerales inorgánicos tradicionalmente utilizados, y que exhiben mejores performances y menor excreción del nutriente. Los resultados obtenidos con el uso de minerales orgánicos por lo general son neutrales o positivos al utilizar las diferentes estrategias de uso y tecnología de cada proveedor frente a la tradicional inclusión de minerales inorgánicos.

Los minerales unidos a un ligando orgánico, microminerales orgánicos (OTM) son componentes naturales de plantas y animales (Spears, 1996). Son oligoelementos químicamente ligados a un agente quelante o ligante, generalmente aminoácidos, pequeños péptidos, polisacáridos o ácidos orgánicos (HMTBa), que les confiere una protección contra posibles interacciones con otras sustancias durante el proceso de digestión, estabilidad a los diferentes pH, diferentes canales de absorción, entre otras ventajas. Son por lo general moléculas más estables en el tracto gastrointestinal y por lo tanto, el mineral es liberado en el lugar de absorción aumentando así su digestibilidad y biodisponibilidad para los tejidos (Leeson y Summers, 2001).

En la última década, diversos ensayos han mostrado que el uso de microminerales altamente biodisponibles mejoran la salud y la productividad animal. Estos trabajos indican que las formas orgánicas pueden reemplazar a las inorgánicas a menores niveles de inclusión en las dietas, manteniendo e incluso mejorando la productividad (Fremaut, 2003). Miles y Henry (2000) han listado los siguientes beneficios percibidos de las formas orgánicas:

- Los quelatos se absorben mediante mecanismos diferentes a los minerales inorgánicos.
- La estructura tipo anillo de las fuentes orgánicas protege al mineral de reacciones indeseadas dentro del tracto gastrointestinal.
- Los quelatos atraviesan fácilmente la barrera intestinal pasando intactos al torrente sanguíneo.

- El uso de fuentes orgánicas facilita la absorción pasiva ya que las interacciones entre minerales, y entre minerales y otros nutrientes son mínimas.
- El mineral orgánico se presenta en los tejidos “objetivos” o “targets” de forma similar a como este lo necesita.
- Cada mineral de un quelato facilita la absorción del resto de minerales dentro del quelato.
- Los quelatos están cargados negativamente y por ello los minerales del complejo se absorben y metabolizan más eficientemente que los minerales de las formas inorgánicas.
- El proceso de quelación aumenta la solubilidad y facilita el movimiento del mineral a través de las membranas celulares.
- La quelación aumenta la solubilidad del mineral en agua y en lípidos, facilitando la absorción pasiva.
- A bajos pH los quelatos son más estables que las fuentes inorgánicas.
- Los minerales contenidos en ciertos quelatos se transportan y absorben mediante el mismo mecanismo que los aminoácidos, facilitando su absorción.

Sin embargo, los productos disponibles actualmente en el mercado poseen diferentes características químicas de acuerdo con la estructura de la molécula, comportándose de forma diferente en el sistema gastrointestinal y generando diferentes respuestas en el animal. Los minerales orgánicos pueden diferir en cuanto al tipo de ligante utilizado, fuerza de ligación, número de ligaciones entre el metal y el ligante, como así también el peso de la molécula. Un micromineral orgánico (OTM) de alta calidad, con ligaciones estables debe llegar al intestino sin sufrir disociaciones ni antagonismos con otros metales y componentes de la dieta.

El tipo de ligando usado para formar el complejo o quelato varía, siendo en la mayoría de los productos orgánicos la ligadura con uno o más aminoácidos, hidrolizados proteico, o polisacáridos

¿Por qué utilizar minerales orgánicos en lechones? En la literatura se encuentran las siguientes respuestas que difieren según los autores pero que en su mayoría son positivas en comparación con las fuentes de minerales inorgánicas :

- Mejora de resultados reproductivos (Zhao y col., 2010).
- Menor mortalidad en cerdas y mayor vida productiva (Richards y col., 2010; Zhao y col., 2010).
- Aumento de la transferencia de hierro a través de la placenta con aumento de la tasa de hemoglobina e inmunoglobulinas al nacimiento (Ashmead y Graft, 1985; Vandergriff, 1993).

- Mayor número de lechones nacidos vivos (Peters y Maham 2008; Zhao y col., 2010).
- Mejor respuesta inmune de los lechones (Richards y col., 2010).
- Reducción de aportes sin afectar a los resultados productivos y menor excreción mineral en cerdos de engorde (Creech y col., 2004).
- Menor incidencia de lesiones de piel y patas (Anil y col., 2005).
- Mejora de forma significativa la utilización de la grasa animal, cuya digestibilidad aumento de un 75,6% a 85,1% (Dove 1995)
- Sin efecto (Carlson y col., 2000; Lee y col., 2001)

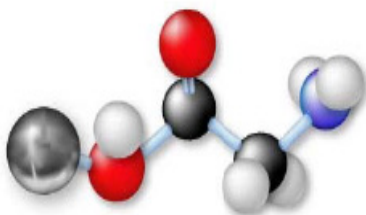
Asimismo, según **AAFCO** (Association of American Feed Control Officials) existen cinco (5) categorías aprobadas de Minerales Orgánicos (OTM). Estos difieren en cuanto a su tecnología de producción, composición, tipo de ligando, concentración del mineral, cantidad y formas de ligaduras y peso molecular entre las características más importantes. Por lo tanto, estos atributos hacen que los productos difieran uno de otros en las respuestas zootécnicas obtenidas en los animales (Gráfico 12)

1. Quelato Mineral – Hidroxianalácono de la metionina (HMTBa)



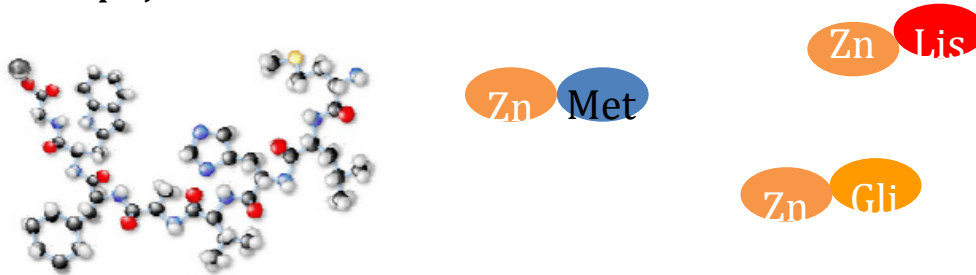
- ✓ Entidad química específica y definida
- ✓ Quelato = Composición, estructura y ligaciones definidos
- ✓ 2 Uniones covalentes coordinadas entre el metal y cada ligando
- ✓ Ratio metal-ligando definido (1:2)
- ✓ Valor nutricional del ligando (Precursor de L-Metionina)
- ✓ Bajo peso molecular
- ✓ Baja reactividad. Previene acciones antagonistas

2. Complejo Metal - Aminoácido específico



- ✓ Es una entidad química específica y definida
- ✓ Metal + un aminoácido definido (complejo), por lo general glicina
- ✓ El ligando ocupa solamente un sitio del metal (baja protección)
- ✓ Ratio metal-ligando definido (1:1)
- ✓ Valor nutricional del ligando
- ✓ Bajo peso molecular

3. Complejo Metal - Aminoácidos



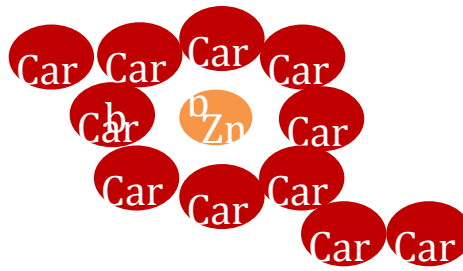
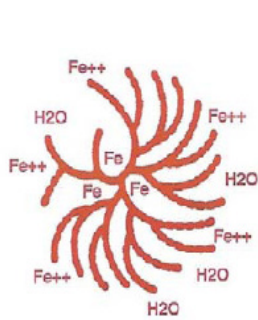
- ✓ Metal + uno o más aminoácidos indefinidos (complejo)
- ✓ Ratio metal - ligando en relaciones 1:1, 1:2 , 1:3
- ✓ Diferentes ligandos.
- ✓ Peso variable: de 150 a 800 daltons
- ✓ El ligando ocupa solamente un lugar del metal (baja protección)

4. Metal - Proteinato



- ✓ Metal + cadena peptídica
- ✓ Metal : AA en relaciones 1:1 a 1:8
- ✓ Estructura no definida.
- ✓ Ruta de absorción variable
- ✓ Cantidad y tipo de ligaduras variables
- ✓ Valor del ligando no determinado
- ✓ Alto peso molecular: Mayor a 800 daltons
- ✓ Requiere digestión previo a la absorción (gasto energético)

5. Metal - Polisacárido



- ✓ Metal + Cadena de polisacáridos
- ✓ Estructura indefinida. Ruta de absorción variable
- ✓ Valor del ligando no determinado
- ✓ Alto peso molecular

Gráfico 12. Tipos de minerales orgánicos según AAFCO (Association of American Feed Control Officials)

Fuente: AAFCO. Association of American Feed Control Officials (2001)

Otro factor importante a considerar, como fue mencionado con anterioridad y que influye en la respuesta de los OTM es la estabilidad de los ligandos, que puede ser medida a través de su constante de disociación (Tabla 24)

Tabla 24. Constantes de estabilidad (log K₁) para varios quelatos y complejos de cobre

EDTA	18.8
Glicina	8.2
Leucina	7.0
Valina	7.9
Metionina	8.0
Lisina	8.0
Acidos orgánicos (láctico, málico y propiónico)	2.2-3-4

Fuente: Furia, 1972

Estas constantes de estabilidad son capaces de permitir que los iones metálicos (por ejemplo Zn, Cu, Mn, Fe) en gran parte, sean liberados y transferidos al sistema biológico del animal (Hynes y Kelly, 1995). Además, no deben ser demasiado fuertes como para que impidan la transferencia del metal a los ligandos fisiológicos implicados en el transporte o en funciones metabólicas específicas (Jondreville, 2003), ni tan débiles como para que se disocien en el tracto gastrointestinal.

Beneficios del uso de Cobre Orgánico como promotor de crecimiento en lechones

Por lo anterior descripto, los minerales orgánicos reúnen por lo general mejores características de manejo en las plantas de premezclas y alimentos balanceados, como así una mejor digestibilidad y funcionalidad en los lechones. Son importantes las ventajas y beneficios en comparación a su homólogo mineral inorgánico. Inclusive, según la tecnología del mineral orgánico, además de asegurarse una provisión más completa del mineral, en algunos casos, es posible incluir el valor del ligando (Metionina. Lisina) dentro de la matriz nutricional ahorrando costos en la formulación y ayudando a optimizar los valores de proteína ideal. A continuación se citan referencias bibliográficas que justifican estas mejoras con diferentes tecnologías de minerales orgánicos.

Las recomendaciones de uso de los proveedores de este tipo de minerales se basan por lo general en planes de reducción y reemplazo de los altos aportes de las fuentes tradicionales inorgánicas, por concentraciones menores de las orgánicas.

En el caso del cobre, se adiciona la posibilidad de trabajar en conjunto o reduciendo las concentraciones de antibióticos dietarios utilizados como promotores de crecimiento; asegurando una nutrición más eficiente, segura, económica y amigable con el medio ambiente, como así también apta para las últimas exigencias de estándares de producción y comercialización. Estas reducciones difieren según las recomendaciones de cada proveedor y de cada mineral, pudiendo alcanzar desde un 50% hasta 100% de las mismas, haciéndolas muy atractivas para los nutricionistas y productores (Tabla 25).

Tabla 25. Efecto del cobre en la performance de cerdos

Grupo	Peso (kg)	ADG (kg/día)	GHRH
A (5mg/kg Cu)	31.74a ± 4.06	0.56a ± 0.09	1.1172a ± 0.0295
B 125 mg/kg CuSO ₄	41.98b ± 2.27	0.74b ± 0.04	1.4009b ± 0.0715
C 125 mg/kg Cu-Met	42.85b ± 2.85	0.73b ± 0.04	1.3297b ± 0.0607

Fuente: Yang y col. (2011)
A: Control
B: 125 mg/kg CuSO₄
C: 125 mg/kg Cu-Met

Ensayos de Männer y Col (2008) mostraron un aumento en la digestibilidad aparente de Glicinatos de cobre del orden de +49% versus sulfato de cobre en lechones de 42 a 44 días de edad con dietas que incluían 53% de trigo (térmicamente tratado), 37,4% de suero de leche en polvo y 3% maíz (Gráfico 13).

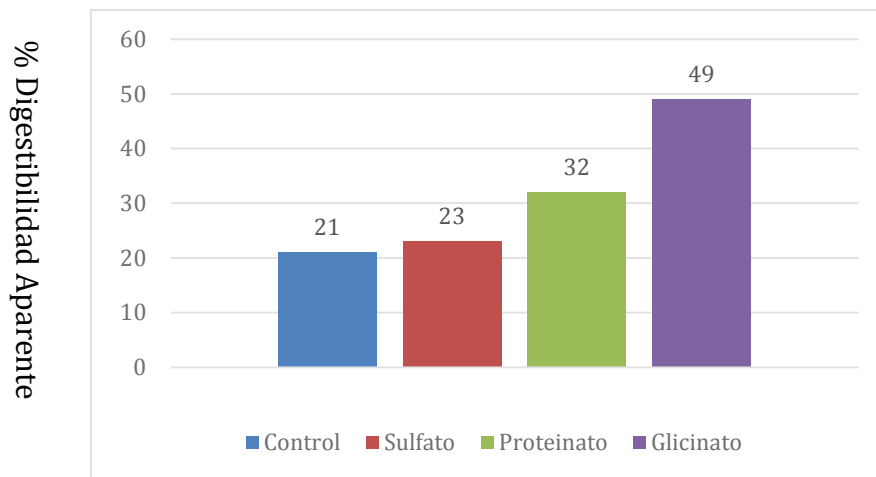


Gráfico 13. Digestibilidad aparente de diferentes fuentes de cobre en lechones de 42 a 44 días

Fuente: Männer y col. (2008)

Por su parte, Veum y Col. (2004) observaron en ensayos realizados con lechones de hasta 28 días post destete que la inclusión de proteinato de cobre en reemplazo de 250 ppm de cobre sulfato, mejoraba la ganancia diaria de peso (Tabla 26)

Tabla 26. Performance de lechones suplementados con Proteinato de Cobre y CuSO₄

	Sin Cu	Cu-Proteinato, ppm				CuSO ₄ 250 ppm
		25	50	100	200	
ADG,g	382	403	425	419	391	382
ADFI,g	563	601	608	603	568	556
Gain:Feed	678	672	698	696	689	686

Fuente. Veum y col. (2004)

Paik y col (2000) también citan beneficios en ganancia de peso de lechones alimentados con fuentes orgánicas de cobre con ligando de metionina (Tabla 27)

Tabla 27. Ganancia de peso de cerdos destetados alimentados con dietas suplementadas con diferentes fuentes de cobre

	Control	CuSO ₄ -200	Met-Cu-100	Met-Cu-200
5 a 7 semana	462	519	535	514
8 a 10 semana	647	681	695	691
5 a 10 semana	573	616	631	620

Fuente: Paik y col. (2000)

Zhang y col (2013) identificaron mejoras en el desempeño zootécnico (ADG, ADFI, G/F) en ensayos con lechones de hasta 42 días post destete alimentados con quelatos de cobre y zinc (Tabla 28).

Tabla 28. Efecto de la suplementación dietaria de quelato de zinc y cobre en la digestibilidad aparente en lechones

Items,%	Control	Quelato Cu y Zn	SE
d 0 a 42			
BW, kg	22.39	22.62	0.63
ADG,g	407	414	15
ADFI,g	647	637	8
G/F	0.629	0.650	0.023

Fuente. Zhang y col. (2013)

Lee y Col. (2001) sin embargo concluyeron que tanto las fuentes de cobre amino quelatado (CAC) como el cobre lisina (CL) no afectaron la AGD y la ADFI en lechones de hasta 4 semanas de edad (Tabla 29)

Tabla 29. Performance de lechones alimentados con Cu amino quelatado (CAC) y Cu lisina (CL)

	CuSO4 170	CAC (ppm) 85	170	CL (ppm) 85	170
0-4 semanas					
ADG,g	639	587	628	605	616
ADFI,g	1003	967	950	1022	1012
Feed:Gain	1.57 ^{ab}	1.65 ^{ab}	1.51 ^b	1.69 ^a	1.64 ^{ab}

Fuente: Lee y Col, 2001

La bibliografía reporta diferentes ensayos, resultados y conclusiones con el uso de la molécula de cobre orgánico ligada a hidroxianálogo de metionina Cu(HMTBa)₂. Richards et al. (2010) informaron una mayor biodisponibilidad del metal de fuentes quelatadas de HMTBa en presencia de antagonismos con respecto a la deposición de tejidos y la expresión génica en comparación con las fuentes de sulfato. Arnold (2011) reportó un efecto antimicrobiano biliar similar con 250 mg / kg de CuSO₄ y 75 mg / kg de Cu (HMTBa)₂ y ambos fueron superiores a 75 mg / kg de CuSO₄ y el control (8 mg / kg de CuSO₄), lo que indica mayor absorción y disponibilidad de Cu (HMTBa)₂ en comparación con CuSO₄. Liu et al. (2013) reportaron una mayor digestibilidad aparente de Cu a partir de Cu (HMTBa)₂ en comparación con CuSO₄ en dietas de maíz y harina de soya, pero no en dietas semipurificadas. Zhao et al. (2014) informaron que el Cu (HMTBa)₂ es más eficaz en comparación con CuSO₄ como promotor del crecimiento en la estimulación de la ganancia y la eficiencia de la alimentación tanto en lechones como en los cerdos en crecimiento. Ma y Col. (2014) demostraron mejoras en los parámetros ganancia de peso (Gráficos 14 y 15)

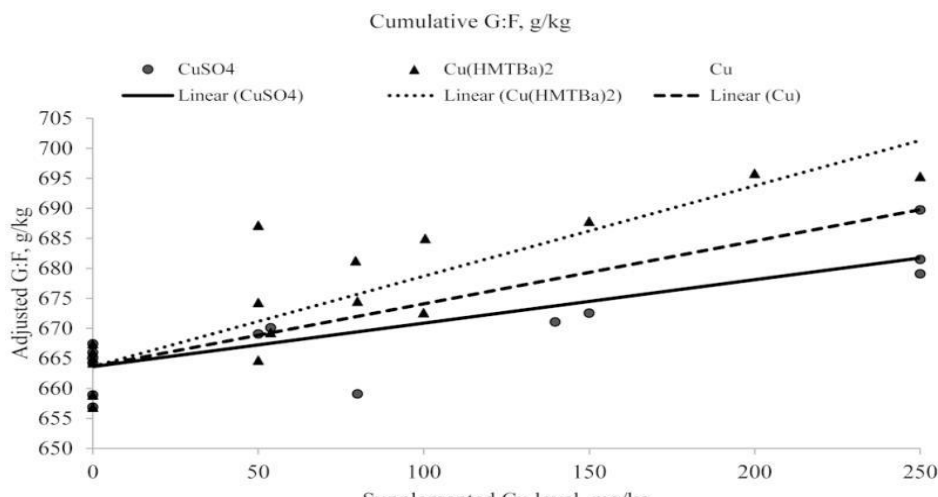


Gráfico 14. Efecto de la suplementación de Cu (HMTBa)₂ y CuSO₄ sobre la conversión alimenticia acumulada en lechones

Fuente: Ma y col., 2014

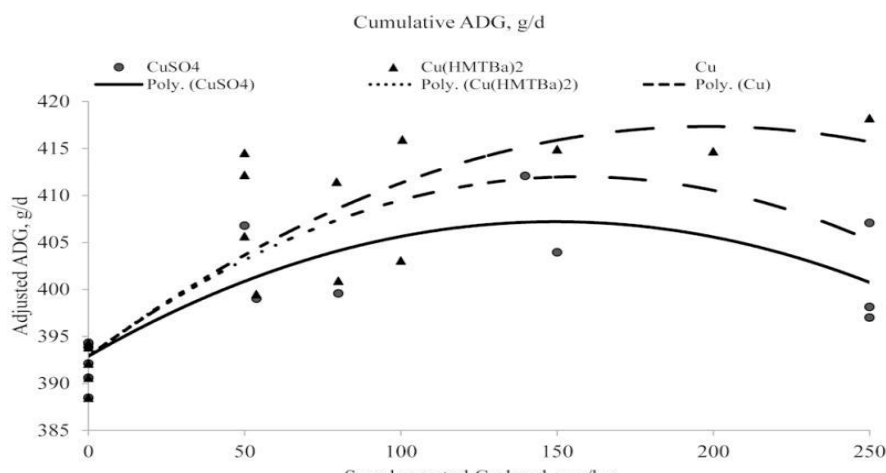


Gráfico 15. Efecto de la suplementación de Cu (HMTBa)₂ y CuSO₄ sobre la ganancia diaria de peso en lechones

Fuente: Ma y col., 2014

En la actualidad, debido a la fabricación a gran escala de estos productos y su aceptación cada vez mayor, una de las ventajas de las estrategias de uso del cobre orgánico como promotor del crecimiento además de las ya mencionadas anteriormente, es su costo cada vez más competitivo y como alternativa respecto a los agentes antimicrobianos utilizados normalmente en dietas de lechones; evitando el uso indebido de éstos últimos por la importancia en el desarrollo de resistencia bacteriana y necesidad de la rotación del grupo químico, siendo que idealmente solo deberían ser utilizados en casos de tratamiento específicos. Como notamos, la respuesta de los lechones a niveles farmacológicos de Cu parece ser independiente de la presencia de antibióticos (Cromwell y col., 1981; Hill y col., 2001), sin embargo, su utilización de forma separada o conjunta pueden ser de utilidad para control de bacterias en el tracto intestinal de lechones de 3 semanas de edad post destete (Gráfico 16. Tabla 30) como observaron trabajos de Edmonds y Col. (1985) y Cromwell (1981)

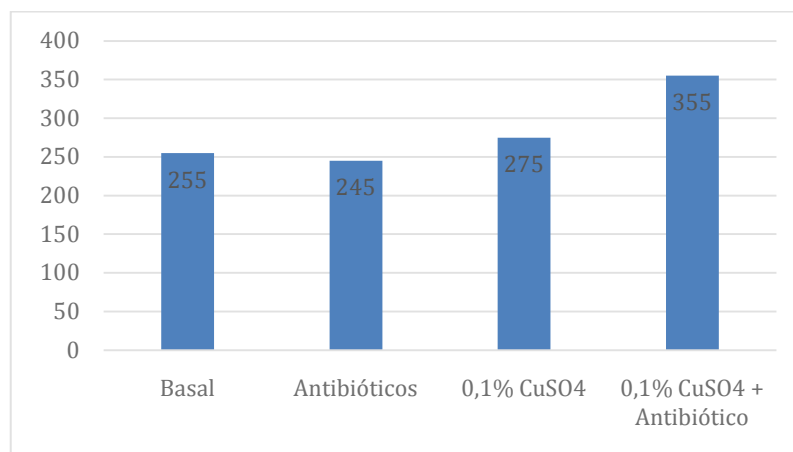


Gráfico 16. Efecto promotor del Cobre es aditivo con Antibióticos

Fuente: Edmonds y col., 1985

Tabla 30. Efecto promotor del Cobre es aditivo con Antibióticos

	Sin Cobre	250 ppm CuSO4	APC*	CuSO4 + APC
Ganancia diaria, lb	0.46	0.57	0.55	0.62
Alimento/ganancia	1.98	1.87	1.81	1.75

*55 ppm de clortetraciclina en el primer ensayo, 27 ppm de virginiamicina en el segundo ensayo

Fuente: Cromwell, 1981

Discusión

Entre los desequilibrios nutricionales que afectan a los lechones, el cobre (Cu) también está particularmente comprometido por su importancia en el desarrollo. El organismo animal no es capaz de sintetizar cobre de modo que lo deben obtener de la dieta. Por lo tanto, la mayor parte de los requerimientos nutricionales de este mineral deben ser proporcionados por los alimentos y el agua de bebida. Asimismo, el contenido de cobre de los alimentos varía según el tipo y procesamiento de estos, como también por una importante variabilidad del contenido de cobre en el maíz y complejo soja, principales materias primas utilizadas en dietas porcinas, representando un desafío para los nutricionistas tener que contemplar en la formulación de raciones dichos niveles en los cálculos de aporte del mineral y biodisponibilidad de los mismos.

El cobre desempeña un papel imprescindible en los cerdos para la síntesis de hemoglobina y para la síntesis y activación de varias enzimas oxidativas necesarias para el metabolismo normal (Miller y col., 1979). Por su parte, sus deficiencias pueden producirse por una ingestión demasiado bajas o bien por la interferencia

de otros minerales. La sintomatología encontrada en los animales por lo general refleja en un retardo del crecimiento, anorexia, desordenes nerviosos como ataxia e incoordinación, malformación de huesos, anemia hipocrómica microcítica, niveles bajos de ceruloplasmina y hemoglobina entre otros, deficiente pigmentación de la piel (Teague y Carpenter 1951; Carnes y col. 1961; Miller 1979; Whitehair y Miller 1986 ARC 1981).

El NRC (2012) estimó que el requisito de Cu en cerdos de 5 a 25 kg es de alrededor de 5 a 6 mg/kg; mientras que en animales de similar peso, las tablas de PIC (2008) recomiendan valores de 15 a 18 mg/kg, y las de Rostango (2017) 12 a 17,2 mg/kg. Sin embargo, niveles más altos de Cu (como CuSO_4 , de 125 a 250 mg/kg) mejoraron el rendimiento del crecimiento en cerdos jóvenes, el consumo de alimento, la conversión alimenticia, la ganancia de peso diario, como así también el índice de diarreas (Cromwell y col., 1989). Asimismo, la respuesta de crecimiento al Cu en cerdos jóvenes es independiente de la respuesta de crecimiento a otros agentes antibacterianos (Cromwell, 2001).

Se desconoce el mecanismo por el cual los efectos benéficos se observan a partir de niveles de suplementación nutricional superiores a los recomendados por el NRC, 2012. La acción estimuladora del crecimiento del Cu dietético ha sido atribuida a sus acciones antimicrobianas (Fuller y col., 1960), lo que fue evidenciado por algunas observaciones más recientes. Shurson y col. (1990) observaron un efecto positivo de un nivel alto (283 mg/kg) de Cu en la tasa de crecimiento diario y la ingesta de alimento en cerdos tradicionalmente criados y un efecto negativo en cerdos libres de gérmenes. Dunning y col. (1998) afirmó que los estreptococos son susceptibles al Cu en condiciones anaeróbicas, mientras que la mayoría de los lactobacilos y *Escherichia coli* son insensibles. Hojberg y col. (2005) observaron que el CuSO_4 dietético inhibía los coliformes y, por lo tanto, los patógenos potenciales también en la digesta de cerdos recién destetados. Curiosamente, un reciente ensayo realizado por Arnold (2011) demostró que la bilis de cerdos alimentados con 250 mg/kg de CuSO_4 y 75 mg/kg de Cu (HMTBa)₂ presentaron efectos antimicrobianos similares y ambos fueron superiores a 75 mg/kg de CuSO_4 y la dieta de control (8 mg/kg de Cu como CuSO_4). Las observaciones anteriores indican los posibles efectos antimicrobianos del Cu: 1) el Cu tiene un efecto antimicrobiano directo en el intestino y 2) el cobre ha sido absorbido en el lumen del intestino, almacenado en el hígado, secretado a la bilis y luego reciclado de nuevo al lumen del intestino para realizar la función antimicrobiana. La segunda teoría también está parcialmente apoyada por Zhou y col. (1994b), cuya investigación demostró que la inyección intravenosa de histidinato de cobre, la cual hace un bypass del lumen del intestino, tenía efectos promotores del crecimiento similares a los de la suplementación dietética.

Por su parte, Bowland y col. (1961) y Cromwell y col. (1989) demostraron una correlación entre la biodisponibilidad de la fuente de Cu y su acción promotora del crecimiento. Zhou y col. (1994b) informaron que tanto la ganancia de peso corporal como la actividad mitogénica sérica fueron estimuladas en cerdos jóvenes que recibieron inyecciones intravenosas de histidinato de Cu cada dos días durante 18 días. Debido a que el tracto gastrointestinal fue anulado en este estudio, estos

resultados sugieren que el Cu puede actuar sistémicamente para promover el crecimiento.

Además, la contribución a la mejora de la salud intestinal podría ser adicional al efecto antibacteriano del Cu. Zhao y col. (2007) observaron que la suplementación de Cu (200 mg/kg como proteinados) en el cerdo destetado aumentó la altura de las vellosidades y redujo la profundidad de la cripta, mejorando así la relación de vellosidad a cripta en el duodeno y el yeyuno, mejorando así la salud intestinal.

Otro mecanismo potencial para el efecto promotor del crecimiento de Cu es estimular la ingesta de alimento. La literatura indicó que los altos niveles de consumo de pienso mejorado con Cu (Cromwell y col., 2001) y Zhu y col. (2011) sugirieron que el Cu afectó los niveles de expresión de mRNA de los genes reguladores del apetito en el hipotálamo. También, un ensayo demostrado por Zhou y col. (1994a) indicaron un alto crecimiento estimulado por Cu más allá del mero aumento de la ingesta de alimento. Además, Yang y col. (2011) demostraron que el Cu alto puede aumentar la hormona liberadora de la hormona del crecimiento y suprimir la expresión del mRNA de la somatostatina en el hipotálamo de los cerdos en crecimiento.

El cobre no es el único micromineral utilizado en lechones como promotor de crecimiento. En la práctica suelen incluirse además de estos altos niveles de cobre, zinc en altas concentraciones con el objetivo de reducir problemas intestinales, diarreas y mejorar el crecimiento en lechones. Se ha informado que niveles farmacológicos normalmente utilizados de Zn (2000 a 6000 mg/kg) desde ZnO reducen las diarreas y aumentan la ganancia de peso durante 14 días después del destete (Poulsen, 1989, Heo y col, 2010). En otros estudios con altos niveles de Zn (3000 mg/kg, ZnO) y Cu (250 mg/kg, CuSO₄), ambos fueron individualmente eficaces para promover el crecimiento, pero no fueron aditivos cuando se añadieron en combinación a dietas para cerdos destetados (Smith y col., 1997, Hill y col., 2000). Sin embargo, Pérez y col. (2011) informaron que la combinación de altos niveles de Zn y altos niveles de Cu de las fuentes disponibles eran aditivas. Como consecuencia, numerosos elementos traza son hoy día incorporados a la dieta con una finalidad distinta a la de evitar síntomas típicos de deficiencia del mineral. Por ello, los niveles de uso en alimentos son superiores a lo recomendado por instituciones científicas tales como el ARC (1981), el INRA (1989) o el NRC (1998), como así también por los proveedores de genética más importantes. No obstante, la utilización de las formas de cobre y zinc inorgánicos producen efectos que son muy variables y a veces inclusive están ausentes.

Tanto el cobre como el zinc y otros elementos traza, son necesarios para una nutrición y producción animal eficiente, siendo sus necesidades diferentes en función de la genética del animal, estadio fisiológico, ambiente, desafíos sanitarios, tipo de dietas, objetivos de producción, entre otros factores. Sin embargo, un problema relacionado el estudio de estos minerales es que la mayor parte de las investigaciones en las cuales nos basamos hoy día para recomendar niveles de inclusión fueron realizadas hace más de 30 años, por lo que probablemente no sean aplicables en producción intensiva moderna con animales genéticamente más productivos y con requerimientos totalmente diferentes. No obstante, trabajos

publicados en los últimos años han demostrado que cantidades adicionales de ciertos elementos traza o en formas más digestibles mejoran aspectos productivos distintos de los clásicos síntomas de deficiencia.

Basado en un metaanálisis de la respuesta de dosis de Cu (94% de observaciones como CuSO₄) en el rendimiento de cerdos en crecimiento de 5 a 25 kg, Jongbloed y col. (2011) concluyeron que el Cu suplementado mejoraba la ganancia diaria en forma cuadrática, con un pico máximo de respuesta alrededor de 155 mg/kg, lo que concuerda con la estimación de 150 mg/kg para CuSO₄ en análisis multitrial realizado por Ma y col. (2014). Como así también, para la ingesta de alimento, Jongbloed y col. (2011) muestran una respuesta cuadrática similar al ensayo de Ma y col (2014).

Adicionalmente es importante notar que en los últimos años ha aumentado la presión legislativa para limitar la utilización de minerales y reducir su excreción en las heces de los animales y su consecuente contaminación ambiental. Gran parte de los oligoelementos ingeridos por los cerdos no es retenido y aparece en heces y orina. La emisión de estos elementos traza al medio ambiente aumenta la polución, especialmente en el caso del Cu, P y del Zn, un problema que puede reducirse mediante la inclusión juiciosa de los minerales en la dieta y de fuentes más digestibles. Por lo tanto, también es importante conocer las interacciones que sufren los microminerales inorgánicos (ITM) en el tracto gastrointestinal reduciendo notablemente su digestibilidad y biodisponibilidad, y su utilización adecuada por los lechones. Existen referencias también que poseen un riesgo potencialmente mayor de oxidación y pérdida de valor nutricional de otros nutrientes, generalmente de vitaminas liposolubles (Shurson y col., 2015) (Dove y Ewan, 1990).

En conclusión, esta comparación bibliográfica realizada sobre diferentes fuentes de cobre inorgánicas y orgánicas, confirma que el Cu añadido de forma orgánica puede igualar o mejorar los índices de desempeño zootécnico de los lechones como así también disminuir la concentración de mineral tanto en las inclusiones en los alimentos como así en sus heces disminuyendo la polución ambiental. Asimismo, es imprescindible conocer la digestibilidad de cada fuente mineral a incluir en la dieta, su tecnología de producción, los atributos de cada producto, y sus posibilidades de incluir en la formulación el valor nutricional de ciertos ligandos.

Conclusiones

Dentro de la producción porcina, existen muchos desafíos que deben sortearse para producir lo más eficiente, maximizando los recursos disponibles para intentar obtener los mejores índices y lucros posibles. Uno de ellos y de los más importantes por la repercusión en el peso final y conversión alimentaria es la etapa de lechones, siendo uno de sus momentos más sensibles la fase del destete. Esta fase es especialmente compleja desde lo inmunológico y nutricional debido a los desequilibrios fisiológicos que afectan el tracto gastrointestinal producidos por el cambio de alimentación, cambios de grupos de animales, alejamiento de la madre, cambios del medio ambiente y manejo. Esta situación suele desencadenar una disbacteriosis en la microflora intestinal que conduce a desórdenes metabólicos, un bajo consumo de alimento y agua de bebida, bajo rendimiento productivo y una eficiencia reducida.

Es conocido para minimizar esta situación la inclusión de promotores de crecimiento en los alimentos para lechones que permiten asegurar una eficiente conversión alimentaria y una adecuada ganancia de peso, sin comprometer la sanidad de los animales. Si bien los antibióticos fueron y son por lo general los principales referentes de este grupo de promotores de crecimiento (APC) y que han sido empleados en la producción porcina comercial hace más de 30 años, la industria actual busca nuevas alternativas sanitarias, de manejo y nutricionales que puedan minimizar estos impactos negativos en un período clave del negocio.

Entre otros aditivos que suelen incluirse en las dietas de lechones para maximizar el desempeño, el cobre es un nutriente esencial que además de cubrir los requerimientos como cobre en los animales, posee una función potencial de promotor de crecimiento cuando es utilizado a mayores dosis y que es bien conocida por la industria porcina, y utilizado hace décadas a través de su mayor exponente, el sulfato de cobre pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$). Si bien su mecanismo de acción es aún discutido, existen muchos ensayos que confirman su actividad antimicrobiana ya sea por su potencial para activar macrófagos, su poder bactericida directo e indirecto (Fuller y col. 1960; Maynard, 1981; Shurson, 1990; Zimmerman, 1986), como así su capacidad para aumentar el apetito (Li y col., 2008) y estimular la liberación de hormona de crecimiento (Zhou, 1994).

Diferentes estudios demostraron que la actividad del cobre depende de la solubilidad de la fuente así como de la digestibilidad y biodisponibilidad del micromineral (Bunch, 1961; Cromwell, 1989; Baker, 1995; Zhou, 1994; Pesti y Bakalli, 1996). Sin embargo, ensayos varios evidencian que altas concentraciones de Cu inorgánico en las dietas producen reacciones antagónicas con la utilización de otros nutrientes como el Zn (Liu y col., 2013) y fósforo (Banks y col., 2003). Asimismo, cuando el Cu es suplementado en su forma de sulfato pentahidratado ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) en concentraciones de 250 ppm de Cu en las dietas iniciales, crecimiento y terminación, los cerdos desarrollan toxicidad con al menos 100 ppm de Fe y Zn, y 500 ppm de S como NaS o FeS provenientes de fuentes inorgánicas en la dieta (Miller y col., 1979). Estas altas concentraciones de minerales también comprometen la emisión de estos en grandes niveles en las heces y su potencial contaminación ambiental. Kornegay y Harper (1997) demostraron que en el caso

del cobre, representan un compromiso para el medio ambiente cuando son excretadas en las heces. Jondreville y col. (2002) mencionan una reducción del nivel de Cu de hasta treinta veces en las heces (de 911 a 31 mg/kg MS) cuando el alimento pasaba de inclusiones de 175 a 6 ppm en lechones

En este contexto, el uso de microminerales orgánicos (OTM) representa una tecnología alternativa mas moderna y cada vez mas económica, eficiente y ambientalmente viable para la nutrición mineral animal, contrarrestando estos efectos adversos de los minerales inorgánicos (ITM). Por lo recopilado y expuesto durante el trabajo desarrollado anteriormente, se evidencia que son productos tecnológicamente superiores a los ITM, asegurando una mayor digestibilidad y biodisponibilidad a menores dosis, y por lo tanto, aseguran una menor excreción en las heces de los lechones. Haciendo de ellos una alternativa y sustituto al uso de los antibióticos promotores de crecimiento como al $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Existen diferentes tipos de minerales orgánicos en el mercado con grandes diferencias, siendo los factores más importantes para su elección el tipo de ligante utilizado, la fuerza de ligación, el número de ligaciones entre el metal y el ligante, la concentración del mineral, el peso de la molécula, y el valor nutricional del ligando. Estas características brindan mejoras técnicas como son una menor interacción con otros ingredientes en las premezclas y alimentos terminados, antagonismos con otros ingredientes en el tracto gastrointestinal (tales como fitatos, carbohidratos), como así una mayor resistencia a los diferentes cambios de pH del tracto digestivo. Otro factor importante a tener presente es que los productos posean hojas de seguridad, registros en los entes sanitarios de cada país y análisis de garantías que incluyan los niveles de metales pesados, dioxinas, PCBs, como así los certificados de calidad en su manufactura (ISO, BPM, HCCP, FAMI-QS).

Al igual que el Óxido de Cu (CuO) como el $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, cada mineral orgánico posee su curva de dosis respuesta ideal y por lo tanto, su recomendación de uso. En la actualidad existen diferentes estrategias de utilización de los minerales orgánicos según cada proveedor. Generalmente consisten en programas de reducir y reemplazar el uso de las fuentes tradicionales inorgánicas por orgánicas en 50 o 100% en su aporte para cubrir los requerimientos del mineral por los animales sin comprometer resultados zootécnicos, por lo contrario, superando en muchos casos a los tratamientos controles y siendo más económicos y amigables con el medio ambiente. Otra alternativa de uso, es utilizarlos con fines de promotor de crecimiento como es el caso del cobre en lechones, buscando una mejora de parámetros zootécnicos claves como ganancia de peso, salud intestinal, índice de diarreas, mortandad y conversión alimenticia, buscando alternativas de reemplazo a los antibióticos utilizados en dosis terapéuticas que comprometen el desarrollo de resistencia bacteriana y residuos en la carne.

La información disponible sobre las necesidades de los animales y la biodisponibilidad de las fuentes comerciales de origen orgánico utilizadas aún sigue siendo escasa e incompleta. Sin embargo, la comparación bibliográfica citada durante este trabajo muestra una gran cantidad de ensayos donde los resultados zootécnicos en lechones alimentados con fuentes orgánicas de cobre, resultan iguales o mejores a los obtenidos con las fuentes tradicionalmente utilizadas de

sulfato de cobre, oxido de cobre y cloruro de cobre, inclusive utilizando estrategias de menores dosis por tonelada de alimento.

Bibliografía

- AAFCO., 1999. Association of American Feed Control Officials. Inc. St. Louis. Missouri, EEUU. pp 165-167.
- Aarestrup F.M., Hasman H., Jensen L.B., Moreno M., Herrero I.A., Domingue L., Finn M., Franklin A., 2002. Antimicrobial resistance among enterococci from pigs in three European countries. *Appl. Environ. Microbiol.* 68, 8, 4127- 4129.
- Adeola O., 1995. Digestive utilization of minerals by weanling pigs fed copper- and phytase supplemented diets. *Canadian Journal of Animal Science*, 75, 603–610.
- Amer M.A., Elliott J.I., 1973 Effect of supplemental dietary copper on glyceride distribution in the backfat. *Can. J. Anim. Sci.* 53, 147-152.
- Anil S., Anil, L., Deen J., 2005. Evaluation of patterns of removal and associations among culling because of lameness and sow productivity traits in swine breeding herds. *J Am Vet Med Assoc.* 2005;226:956–61.
- Apgar G., Kornegay E., 1996. Mineral balance of finishing pigs fed copper sulfate and a copper lysine complex as growth-stimulating levels. *Journal of Animal Science*, 74, 1594–1600.
- Ao T., Pierce J., 2013. The replacement of inorganic mineral salts with mineral proteinates in poultry diets. *Worlds Poult. Sci. J.* 69:5–16.
doi:10.1017/S0043933913000019
- Apgar G., Kornegay E., Lindemann M., Notter D., 1995. Evaluation of copper sulphate and a copper lysine complex as growth promotants for weanling swine. *Journal of Animal Science*, 73, 2640–2646.
- Applegate T.J., Banks K.M., Pang Y., 2004 *Proc. California Animal Nutr. Conf. Fresno, California, EEUU.* pp: 246-252.
- ARC (Agricultural Research Council) 1981. *The Nutrient Requirements of Pigs.* Commonwealth Agricultural Bureaux, Slough UK.
- Arnold, M. A. 2011. Interaction of copper source, bile composition on microbial growth, and Cu protein homeostasis. MS thesis. Colorado State Univ., Fort Collins, CO.
- Ashmead H., Graff D., 1985. *Intestinal absorption of metal ions and chelates.* Springfield: Charles C Thomas. p. 13-26.
- Baker D.H., Ammerman C.B., 1995. Copper bioavailability. In: Ammerman, C.B.; Baker, D.H. and Lewis, A.J. (eds.): *Bioavailability of Nutrients for Animals*, Academic Press San Diego p. 127-156, London 441pp.

- Banks K.M., Thompson K.L., Rush J.K., Applegate T.J., 2003. Poultry Sci. 92: 36 (Abstr.).
- Barber R.S., Braude R., Mitchell K.G., 1965. Studies on various potential growth stimulants for growing pigs with particular reference to their activity in supplementing that of copper sulphate. Brit. J Nutr, 19, 575-579.
- Beal J., Niven S., Campbell A., Brooks P., 2003. The effect of copper on the death rate of Salmonella Typhimurium DT104:30 in food substrates with organic acids. Letters in Applied Microbiology 38:8-12.
- Bikker P., Jongbloed A., Thissen J., 2012. Meta-analysis of effects of microbial phytase on digestibility and bioavailability of copper and zinc in growing pigs. J. Anim. Sci. 90:134–136. doi:10.2527/jas.53798
- Bradley B., Graber G., Condon R., Frobish L., 1983. Effects of graded levels of dietary copper on copper and iron concentrations in swine tissues. J. Anim. Sci., 56, 625-630.
- Braude R., 1967. Copper as a stimulant in pig feeding copperprum pro pecunia. Wld. Rev. Anim. Prod. 3, 69-82.
- Bunch R., Speer V.C., Hays V.W., Hawbaker J.H., Catron D.V., 1961. Effects of copper sulfate, copper oxide and chlorotetracycline on pig performance. J. Anim. Sci. 20, 723–726.
- Bunch R.J., McCall J.T., Speer V.C., Hays V.W., 1965. Copper supplementation for weanling pigs. J. Anim. Sci., 24, 995-1000.
- Burnell T. W., Cromwell G.L., Stahly T.S., 1988. Effects of dried whey and copper sulfate on the growth responses to organic acid in diets for weanling pigs. J. Anim. Sci. 66:1100–1108.
- Cano-Sancho G., Rovira J., Perello G., Martorell I., Tous N., Nadal M., Domingo J.L., 2014. Extensive Literature Search on the bioavailability of selected trace elements in animal nutrition: incompatibilities and interactions. External Scientific Report submitted to EFSA.
- Carlson M., Hellman H., 2003. Feeding organic and inorganic sources of trace minerals for swine production. University of Missouri Extension publication G2323.
- Carlson M., 2004. Piglet diets- can we do without zinc oxide and copper sulfate?. En: Alltech Mineral Symposium, Dublin. Nottingham University Press (en prensa).
- Carnes W. H., Shields C.S., Cartwright C.E., Winthrop M.M., 1961. Vascular lesions in copper-deficient swine. Fed. Proc. 20:118. (Abstr.)

Castell A.G., Allen R.D., Beames R.M., Bell J.M., Belzile R., Bowland J.P., Elliot J.I., Ihnat M., Larmond E., Mallard T.M., Spurr D.T., Stothers S.C., Wilton S.B., Young L.G., 1975. Copper supplementation of canadian diets for growing-finishing pigs. *Can. J. Anim. Sci.*, 55, 113-134.

Coates M. E., Davies., M.K., Kon. S.K., 1955. The effect of antibiotics on the intestine of the chick. *Br. J. Nutr.* 9:110–119.

Coffey R.D., Cromwell G.L., Monegue H.J., 1994. Efficacy of a copper-lysine complex as a growth-promotant for weanling pigs. *Journal of Animal Science*, 72, 2880–2886.

Creech B., Spears F., Hill W., Lloyd G., Armstrong K., Engle T., 2004. Effect of dietary trace mineral concentration and source (inorganic vs. chelated) on performance, mineral status, and fecal mineral excretion in pigs from weaning through finishing. *J Anim Sci* 2004. 82:2140-2147.

Cromwell G.L., Hays V.W., Clark D.D., 1978. Effects of copper sulfate, copper sulfide and sodium sulfide on performance and copper stores of pigs. *J. Anim. Sci.*, 46, 692-698.

Cromwell G.L., 1981. Efficacy of copper as a growth promotant and its interrelation with sulfur and antibiotics for swine. *Proc. Distillers Feed Conference*, Cincinnati, Ohio.

Cromwell G.L., Stahly T., Monegue H., 1989. Effect of source and level of copper on performance and liver copper stores in weanling pigs. *J.A.S* 1989. 67:2996-3002

Cromwell G.L., Lindemann M.D., Monegue H.J., Hall D.D., Orr D.E., 1998. Tribasic Copper chloride and copper sulfate as copper sources for weanling Pigs. *J.A.S* 82: 581-587.

Cromwell G.L., 2001. Antimicrobial and promicrobial agents. Pages 401-426 in *Swine Nutrition*. 2nd ed. (Ed. A. J. Lewis and L. L. Southern). CRC Press LLC, Boca Raton, FL.

Cunha T., 1977. *Swine Feeding and Nutrition*. Academic Press, New York

CVB 2002. Veevoedertabel. Chemische samenstelling, verteerbaarheid en voederwaarde van voedermiddelen. Centraal Veevoederbureau. Lelystad, Países Bajos.

Dameron C.T., Harrison M.D., 1998. Mechanisms for protection against copper toxicity. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67, 1091S–1097S.

Desmonts M., Dufour-Gesbert F., Avrain L., Kempf I., 2004. Antimicrobial resistance in *Campylobacter* strains isolated from French broilers before and after antimicrobial growth promoters bans. *J Antimicrob Chemoth* 54: 1025- 1030.

Dove C.R., Ewan R., 1990. J. Anim. Sci. 68, 2407

Dove C.R., Haydon, K.D., 1991. The effect of copper addition to diets with various iron levels on the performance of weaning swine. J. Anim. Sci; 69: 2013- 2019.

Dunning J., Ma C., Marquis R., 1998. Anaerobic killing of oral streptococci by reduced, transition metal cations. Appl. Environ. Microbiol. 64:27-33.

Edmonds M., Izquierdo O., Baker D., 1985. Feed Additive Studies with Newly Weaned Pigs: Efficacy of Supplemental Copper, Antibiotics and Organic Acids

EFSA (European Food Safety Authority), 2008. Statement of EFSA on the risks for public health due to the presence of dioxins in pork from Ireland. (Question No EFSA-Q-2008-777)

EMFEMA (European Manufacturers of Feed Minerals Association). Bioavailability of major and trace minerals, página N°63. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. 2003. Opinion of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of copper in feedingstuffs
Engle T., 2011. Copper and lipid metabolism in beef cattle: a review. Journal of Animal Science, 89, 591-596.

European Commission Health & Consumer Protection Directorate General., 2003. Directorate C - Scientific Opinions C2 - Management of scientific committees; scientific co-operation and networks. Opinion of the Scientific Committee for Animal Nutrition on the use of copper in feedingstuffs.

FEDNA 2003. Tablas de composición y valor nutritivo de alimentos para la fabricación de piensos compuestos (2ª Ed.). De Blas C., G.G. Mateos y P.G. Rebollar (Eds.). Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal. Madrid.

FREMAUT D., 2003. Trace mineral proteinates in modern pig production: reducing mineral excretion without sacrificing performance. En: Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries. Lyons. T.P. y K.A. Jacques (Eds.). Alltech 19th Annual Symposium. Nottingham University Press. Nottingham, Reino Unido. pp 171-178.

Fuller R., Newland L.G., Briggs C.A., Braude R., Mitchell K.G., 1960. The normal intestinal flora of the pigs. IV. The effect of dietary supplements of penicillin, chlortetracycline or copper on the faecal flora. J. Appl. Bacterial. 23:195-205.

Furia T.E., 1972. Handbook of Food Additives. Chemical Rubber Co., Academic Press. Cleveland.

Genetiporc, 2011. Manual Genetiporc, tablas nutricionales. Exigencias nutricionales y manejo de la alimentación de los animales.

Gibson R.S., 1994. Contents and bioavailability of trace elements in vegetarian diets. Amer. J. Clin. Nutr. 59 (Suppl 5), 1223S-1232S. Review.

- Gonzalez G., García Valencia D., Jiménez Moreno E., 2004. Microminerales en alimentación de monogástricos. Aspectos técnicos y consideraciones legales
- Gordon A., Howell L., Harwood, V., 1994. Microbiol 40(5): 408:411
- Gorrachategui Garcia M., 2012. Quelatos como fuentes de aportes de oligoelementos en nutrición Animal. Publicación FEDNA
- Hamza I. Gitlin J., 1996. Copper metabolism and the liver In: Arias IM, Boyer JL, Chisari FV et al, ed. The Liver: Biology and Pathology Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001 331–343.
- Hastad C., Dritz S., Nelssen J., Tokach M., Goodband R.. 2001. Evaluation of different copper sources as a growth promoter in swine finishing diets
- Hawbaker J.A., Speer V.C., Hays V.W., Catron D.V., 1961. Effect of copper sulfate and other chemotherapeutics in growing swine rations. J. Anim. Sci. 20, 163–167.
- Hill G. M., Ku P.K., Miller E.R., Ullrey D.E., Losty T.A., O'Dell B.L., 1983. A copper deficiency in neonatal pigs induced by a high zinc maternal diet. J. Nutr. 113:867–872.
- Heo, J. M., J. C. Kim, C. F. Hansen, B. P. Mullan, D. J. Hampson, H. Maribo, N. Kjeldsen, and J. R. Pluske. 2010. Effects of dietary protein level and zinc oxide supplementation on the incidence of post-weaning diarrhea in weaner pigs challenged with an enterotoxigenic strain of *Escherichia coli*. Livest. Sci. 133:210–213. doi:10.1016/j.livsci.2010.06.066
- Hill G., Cromwell, G., Crenshaw T., Dove C., Ewan R., Knabe D., Lewis A., Libal G., Mahan D., Shurson G., Southern L., Veum T., 2000. Growth promotion effects and plasma changes from feeding high dietary concentrations of zinc and copper to weanling pigs (regional study). Journal of Animal Science, 78, 1010–1016.
- Højberg y col., 2005. Influence of dietary zinc oxide and copper sulfate on the gastrointestinal ecosystem in newly weaned piglets. Applied and Environmental Microbiology. P. 2267-2277.
- Hynes M.J., Kelly M.P., 1995. Metal ions, chelates and Proteinates. Pages 223-248 in Biotechnology in the Feed Industry. T.P. Lyons and K.A. Jacques, Nottingham University Press, Nottingham, United Kingdom.
- Hodgkinson V., Petris M., 2012. Copper Homeostasis at the Host-Patogen Interface The Journal of Biological Chemistry VOL.287,NO.17,pp.13549–13555, April 20, 2012 © 2012 by The American Society for Biochemistry and Molecular Biology, Inc.
- Huang Y., Zhou T., Lee J., Jang H., Park J., Kim I., 2010. Effect of Dietary Copper Sources (Cupric Sulfate and Cupric Methionate) and Concentrations on Performance and Fecal Characteristics in Growing Pigs Department of Animal Resource and Science, Dankook University, Cheonan, Choongnam, 330-714, Korea

INRA-AFZ., 2002 Tables de composition et de valeur nutritive des matières premières destinées aux animaux d'élevage: Porcs, volailles, bovins, ovins, caprins, lapins, chevaux and poissons. Sauvart, D., J.M. Perez y G. Tran (Eds.). INRA, Paris, Francia.

INRA, 1989. L'alimentation des animaux monogastriques: Porc, lapin, volailles (2a Ed.). INRA, Paris, Francia.

International Copper Association

www.procobre.org

www.copperalliance.org

Jondreville y col., 2002. Le cuivre dans l'alimentation du porc : oligo-élément essentiel, facteur de croissance et risqué potentiel pour l'Homme et l'environnement, INRA Prod. Anim.,15, 247-265.

Jongbloed A., Kemme P., De Groote G., Lippens M., Meschy F., 2002. Bioavailability of major trace minerals EMFEMA International Association European Manufacturers ed Brussels. 118 pp. Keen, C.L. & Graham, T.W. 1989. Trace Elements. In: Clinical Biochemistry of Domestic Animals, Fourth Edition. Ed.: J.J. Kaneko. Academic Press, Inc.753-795.

Jongbloed A., 2002 Macro- and microminerals and microbial phytase: a meta-analysis Livestock Research Wageningen UR Lelystad

Jongbloed A., Bikker P., Thissen J., 2011. Dose-response relationships between dietary copper level and growth performance in piglets and growing-finishing pigs and effect of withdrawal of a high copper level on subsequent growth performance. Wageningen UR Livestock Research

Kato L., 1995. La producción porcícola en México: Contribución al desarrollo de una visión integral. Universidad Autónoma Metropolitana. México. Pp. 21-41.

Kornegay E.T., Heugten P.H.G., Lindemann M.D., Blodgett D.J., 1989. Effects of biotin and high copper levels on performance and immune response of weanling pigs. J. Anim. Sci., 67, 1471-1477.

Kornegay E., 1997. Mineral Balance of finishing pigs fer copper sulfate or copper lysine complex etc. J.A.S 74: 1594-1600.

Li J., Yan L., Zheng X., Liu G., Zhang N., Wang Z., 2008. Effect of high dietary copper on weight gain and neuropeptide Y level in the hypothalamus of pigs. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology 22 (2008) 33-38

Lee S., Choi S., Chae B., Lee J., Acda S., 2001. Evaluation of metal-amino acid chelates and complexes at various levels of copper and zinc in weanling pigs and broiler chicks. Asian-Aust. J. Anim. Sci. Vol 14, 1734-1740.

Lee S., Choi S., Chae B., Acda S., Han Y., 2001. Effects of feeding different chelates copper and zinc on growth performance and fecal excretions of weanling pigs. *Asian-Aust. J. Anim. Sci.* Vol 14, Nro 11: 1616-1620.

Leeson S. Summers J., 2001. *Scott's nutrition of the chicken*. 4th ed. University Books, Guelph, ON, Canada.

Li y col., 2008. Effect of high level Cu effect on mRNA expression of appetite-regulating genes in hypothalamus

Liu Y., Ma Y., Zhao J., Vazquez-Añón M., Stein H., 2013. Digestibility and retention of Zn, Cu, Mn, Fe, Ca, and P in pigs fed diets containing inorganic or organic minerals. *J. Anim. Sci.* 91(Suppl. 2):162 (Abstr.).

Lucas I.A.M., Calder A.F.C., 1957. A comparison of five levels of copper sulphate in rations for growing pigs. *Proc. Nutr. Soc.* 16i.

Luo X., Dove C., 1996. Effect of dietary copper and fat on nutrient utilization, digestive enzyme activities, and tissue mineral levels in weanling pigs. *J ANIM SCI* 1996, 74:1888-1896.

Ma Y.L., Zanton G.I., Zhao J., Wedekind K., Escobar J., Vazquez-Añón, M., 2014. Multitrial analysis of the effects of copper level and source on performance in nursery pigs. *J ANIM SCI* published online December 29, 2014
<http://www.journalofanimalscience.org/content/early/2014/12/26/jas.2014-7796>

Mc Ardle y col., 1999. Cu metabolism in the liver. In: A.Leone and J.F.B.Mercer (ed) *Copper transport and its disorders: molecular and cellular aspects*. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, NY. Pp 29-37.

McDowell L.R., 1992. *Minerals in Animal and Human Nutrition*. Academic Press Inc. Harcourt Brace Jovanovich Publishers, San Diego, CA.

MAFF., 1997. Ministry of Agriculture, Forestry and Fisheries of the UK. 1997. 1994 total diet study: metals and other elements. Food surveillance information. Sheet nt 131. Annual Report of the Working Party on Pesticide Residues
MAFF Publications, London

Manners M. J., McCrea M.R., 1964. Estimates of the mineral requirements of 2-day weaned piglets derived from data on mineral retention by sow-reared piglets. *Ann. Zootechnol.* 13:29-38.

Männer y col., 2008. Trace elements in animal production systems, p. 182-186, Wageningen Academic Publishers, eds Schlegel, Durosoy, Jongbloed.
Maynard L.A., Loosli J.K., Hintz H.F., Warner R.G., 1981. *Nutrición Animal*. Séptima Edición. Libros McGraw-Hill de México, México.

- Miles R., O'Keefe S., Henry P., Ammerman C., Luo X., 1998. The effect of dietary supplementation with copper sulfate or tribasic copper chloride on broiler performance, relative copper bioavailability, and dietary prooxidant activity. *Poultry Science*, 77, 416–425.
- Miles R., Henry P., 2000. Relative trace mineral bioavailability. *Ciência Animal Brasileira* 1(2): 73-93, jul./dez. 2000. Miller Elwyn. R, Duane E. Ullrey, Austin J. Lewis. 1979. *Swine Nutrition*
- Miller E. R., Stowe H.D., Ku P.K., Hill G.M., 1979. Copper and zinc in swine nutrition. P. 109 in *National Feed Ingredients Association Literature Review on Copper and Zinc in Animal Nutrition*. West Des Moines, Iowa: National Feed Ingredients Association.
- Morris R., Ellis E., 1989. Usefulness of the dietary phytic acid/zinc molar ratio as an index of zinc bioavailability to rats and humans. *Biological Trace Element Research*, 19, 107–117.
- Nys., 2001. *INRA Prod. Anim.* 14: 171-180.
- NRC., 1998. *Nutrient Requirements of Pigs (10 th Ed)*. Nat. Acad. Sci., Washington DC, EEUU.
- NRC., 2013. *Nutrient Requirements of Pigs (12 th ED)*.
- Okonkwo A. C., Ku P.K., Miller E.R., Keahey K., Ullrey D.E., 1979. Copper requirement of baby pigs fed purified diets. *J. Nutr.* 109:939–948.
- Omole T.A., Bowland J.P., 1974a. Copper, iron and manganese supplementation of pig diets containing either soybean meal or low glucosinolate rapeseed meal. *Can. J. Anim. Sci.*, 54, 481-493.
- Owen C., 1980. Copper and hepatic function. *Ciba Foundation Symp.* 79: biological roles of copper, pp267-282.
- Paik I., Lim H., Park S., Park D., Namkung H., 2000. Effect of Chelated Mineral Supplementation on the Performance of Chickens and Pigs. *Asian-Aus. J. Anim. Sci.* 13 Supplement July 2000 C: 313-316
- Pallauf J., Rimbach G., 1997. Nutritional significance of phytic acid and phytase. *Archives of Animal Nutrition*, 50, 301–319.
- Perez V.G., Waguespark A.M., Bidner T.D., Southern L.L., Fakler T.M., Ward T.L., Steidinger M., Pettigrew J.E., 2011. Additivity of effects from dietary copper and zinc on growth performance and fecal microbiota of pigs after weaning. *J. Anim. Sci.* 89:414–425. doi:10.2527/jas.2010-2839
- Peters J., Mahan D., 2005. Respuesta de cerdas y lechones a la suplementación de microminerales en forma orgánica o inorgánica durante dos ciclos reproductivos completos. *Journal of Animal Science* Vol. 8 supl. 2 ref 214

PIC. Pig Improvement Company., 2008. Manual de especificaciones de nutrientes
PIC. Pig Improvement Company., 2011. Manual de especificaciones de nutrientes

Pope A., 1971. Review of recent mineral research with sheep. J. Anim. Sci. 33: 1332-1343.

Poulsen H.D., 1989. Zinc oxide for pigs during weaning. Meddelelse no. 746. Statens Husdrybrugsforsoeq, Denmark.

Richards J.D., Zhao J., Harrell R.J., Cindy A. Atwell. Dibner J.J., 2010. Trace Mineral Nutrition in Poultry and Swine. Asian-Aust. J. Anim. Sci. Vol. 23, No. 11 : 1527 - 1534

Rincker M. Hill G. Link J. Meyer A. Rowntree J., 2005. Effect of dietary zinc and iron supplementation on mineral excretion, body composition, and mineral status of nursery pigs. Department of Animal Science, Michigan State University
Rosen G., 1995. Antibacterials in poultry and pig nutrition. In: Biotechnology in Animal Feeds and Animal Nutrition

Rostagno H., 2005. Tablas Brasileñas para aves y cerdos. Composición de alimentos y requerimientos nutricionales. 2da. Edición. Universidad Federal de Viçosa – Departamento de Zootecnia

Rostagno H., 2011. Tablas Brasileñas para aves y cerdos. Composición de alimentos y requerimientos nutricionales. 3ra. Edición. Universidad Federal de Viçosa – Departamento de Zootecnia

Rostagno H., 2017. Tablas Brasileñas para aves y cerdos. Composición de alimentos y exigencias nutricionales. 4ta. Edición. Universidad Federal de Viçosa – Departamento de Zootecnia

Rothe S., Gropp J., Weiser H., Rambeck W.A., 1994. The effect of vitamin C and zinc on the copper-induced increase of cadmium residues in swine

Schlegel, P., P. Sauvant, and C. Jondreville. 2013. Bioavailability of zinc sources and their interaction with phytates in broilers and piglets. Animal 7:47–59. doi:10.1017/S1751731112001000

Shao-Feng M., Bing Y., Cui-Fang J., Dan Z., Dai-Wen C., 2010. Effect of different levels of copper on growth performance and cecal ecosystem of newly weaned piglets

Shannon M., 2002. Piglet diets: can we manage without zinc oxide and copper sulfate? University of Missouri, Columbia. MO

Shelton N., Tokach M., Nelssen J., Goodband R., Dritz S., DeRouchey J., Hill G., Amachawadi R., Nagaraja T., 2009. Swine Day, Kansas State University. 88: 65-71.

Efecto del sulfato de cobre y el óxido de zinc sobre los rendimientos de los lechones al destete y los niveles de minerales

Shelton N., Amachawadi R., Tokach M., Scott H., Dritz S., Goodband R., DeRouchey J., Nelssen J., Nagaraja T., 2011. Effects of feeding copper and feed-grade antimicrobials on the growth performance of weanling pigs. Swine Day Kansas State, 57 - 61.

Shurson G., Ku P., Waxler G., Yokoyama M., Miller E., 1990. Physiological relationships between microbiological status and dietary copper levels in the pig. J. Anim. Sci. 68:1061–1071.

Shurson G., Kerr B., Hanson A., 2015. Evaluating the quality of feed fats and oils and their effects on pig growth performance. Journal of Animal Science and Biotechnology, 6, 10–21.

Smith J.W., Tokach M., Goodbrand R.D., Nelsen, J.L. y Richert, B.T., 1997. J. Anim. Sci. 75: 1861-1866.

Spears J. 1996. Organic trace minerals in ruminant nutrition. Animal Feed Science and Technology 58:151-163

Spears J., Weiss W., 2008. Role of antioxidants and trace elements in health and immunity of transition dairy cows. The Veterinary Journal, v.176, n.1, p.70-76, 2008.

Spears J., Trace Mineral Nutrition-What is Important and Where do Organic Trace Minerals Fit in? Department of Animal Science North Carolina State University.

Strain J.J., 1994. Proc. Nutr. Soc. 53: 583-598.

Teague, H. S., Carpenter L.E., 1951. The demonstration of copper deficiency in young growing pigs. J. Nutr. 43:389–399.

Tomlinson D., Ballantine H., Socha M., Johnson A., Fielding A., Shearer J., Van Amstel S., 2002. Effects of feeding complexed zinc, manganese, copper and cobalt to late gestation and lactating dairy cows on claw integrity, reproduction and lactation performance. Prof. Anim. Sci. 18:211-218.

Underwood E.J., 1977. Trace Elements in human and animal nutrition, 4th ed. Academic Press, New York, NY. pp. 545.

Van den Bogaard A., Stobberingh E., 2000. Epidemiology of resistance to-antibiotics. Links between animals and humans. Int J Antimicrob Agents 14: 327-335.

Vandergriff B., 1993. The role of mineral proteinates in immunity and reproduction. What do we really know about them? In: B i o t echnology in the Feed Industry. (T. P. Lyons, ed). Nicholasville, Kentucky, pp: 27-34.

- Veum T., Carlson M., Wu C., Bollinger D., Ellersieck M., 2004. Copper proteinate in weanling pig diets for enhancing growth performance and reducing fecal copper excretion compared with copper sulfate
- Wedekind K., Hortin A., Baker D., 1992. Methodology for assessing zinc bioavailability: Efficiency estimates for zinc methionine, zinc sulfate, and zinc oxide. *J. Anim. Sci.* 70:178–187.
- Yang W., Wang J., Liu L., Zhu X., Wang X., Liu Z., Wang Z., Yang L., Liu G., 2011. Effect of High Dietary Copper on Somatostatin and Growth Hormone-Releasing Hormone Levels in the Hypothalamus of Growing Pigs *Biol Trace Elem Res* (2011) 143:893–900 DOI 10.1007/s12011-010-8904-x
- Whitehair C.K., Miller E.R., 1986. Diseases of swine. 6th ed. P.746. Ames, IA: Iowa State University Press
- Williams J y Col., 1993. *Appl. Environ. Microbiol.*, 59 (8): 2531-37)
- Winge D., Mehra R., 1990. Host defenses against copper toxicity. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 1990;31:47–83.
- Woyengo T., Nyachoti C., 2013. Review: antinutritional effects of phytic acid in diet for pigs and poultry – current knowledge and directions for future research. *Canadian Journal of Animal Science*, 93, 9–21.
- Zhang Z., Cho J., Kim I., 2013. Effects of Chelated Copper and Zinc Supplementation on Growth Performance, Nutrient Digestibility, Blood Profiles, and Fecal Noxious Gas Emission in Weanling Pigs. Department of Animal Resource & Science, Dankook University, No. 29 Anseodong, Cheonan, Choongnam 330-714 South Korea
- Zhao J., Allee G., Gerlemann G., Ma L., Gracia M., Parker D., Vazquez-Anon M., Harrell R., 2014. Effects of a Chelated Copper as Growth Promoter on Performance and Carcass traits in Pigs. *Asian-Australas J Anim Sci.* 2014 Jul; 27(7): 965–973.
- Zhao J., y col. *J Anim. Sci.* vol 90, Suppl.3, 2012. Suplementación de Cobre via HMTBa(2)-Cu, Sulfato de Cobre o TBCC para lechones destetados.
- Zhou W., Kornegay E., Lindemann M., Swinkels J., Welten M., Wong E., 1994. Stimulation of growth by intravenous injection of copper in weanling pigs *J Anim Sci* 1994. 72:2395-2403.
- Zhou W., Kornegay E.T., Van Laar H., Swinkels J.W., Wong E.A., Lindemann M.D., 1994a. The role of feed consumption and feed efficiency in copper-stimulated growth. *J. Anim. Sci.* 72:2385–2394.
- Zhou W., Kornegay E.T., Storrie B., 2004. A microplate-based bioassay system for measuring porcine serum mitogenic activity

Zhu D., Yu B., Ju C., Mei S., Chen D., 2011. Effect of high dietary copper on the expression of hypothalamic appetite regulators in weanling pigs. *J. Anim. Feed Sci.* 20:60–70.

Zimmerman D., 1986. Role of subtherapeutic levels of antimicrobials in pig production Iowa Agriculture and Home Economics Experiment Station Ames 50011